ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE : 1981 THESE : 117

LES BABESIOSES DES RUMINANTS DOMESTIQUES

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES RELATIVES A LA PATHOGENIE, AU TRAITEMENT ET A LA PREVENTION

THESE

Pour le Doctorat Vétérinaire
(Diplôme d'Université)
Présentée et soutenue publiquement en 1981

par

Marc HASSISSENE

Né le 7 Août 1951 à BEJAIA (Algérie)

Membres du Jury

Président : ..... Monsieur LARROUY
Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Assesseurs : ..... Monsieur DORCHIES
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Monsieur VAN HAVERBEKE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE : 1981 THESE : 117

LES BABESIOSES DES RUMINANTS DOMESTIQUES

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES RELATIVES

A LA PATHOGENIE, AU TRAITEMENT ET A LA PREVENTION

THESE

Pour le Doctorat Vétérinaire
(Diplôme d'Université)
Présentée et soutenue publiquement en 1981

par

Marc HASSISSENE

Né le 7 Août 1951 à BEJAIA (Algérie)

Membres du Jury

Président : ..... Monsieur LARROUY
Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Assesseurs : ..... Monsieur DORCHIES
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Monsieur VAN HAVERBEKE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : ..... M.LAUTIE
Directeur honoraire : ..... M. FLORIO
Professeurs honoraires : ..... M. BRIZARD

M. SAURAT

PERSONNEL ENSEIGNANT
CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire ..... M. GODFRAIN
Professeur sans chaire ..... Mme BURGAT-SACAZE

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire ..... M. RICO
Professeur sans chaire ..... M. BRAUN
Maître Assistant ..... M. BENARD

Physique Biologique et Médicale - Chimie Biologique et Médicale - Informatique biologique et médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire ..... M. PAVAUX
Maître Assistant ..... M. LIGNEREUX
Maître Assistant ..... M. SAUTET

Organogénèse - Tératologie - Anatomie Générale - Anatomie Appliquée

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE, PHARMACODYNAMIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire ..... M. RUCKEBUSCH
Professeur sans chaire ..... M. FARGEAS
Maître Assistant Agrégé ..... M. TOUTAIN

Physiologie - Pharmacodynamie - Thérapeutique

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire ..... M. VAN HAVERBEKE
Professeur sans chaire ..... M. CABANIE
Maître Assistant Agrégé ..... M. MAGNOL

Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique - Clinique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire ..... M. LABIE
Maître de Conférences ..... M. EECKHOUTTE
Maître Assistant Agrégé ..... Mme BENARD

Hygiène - Inspection - Contrôle et Technologie des denrées alimentaires d'origine animale - Clinique

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire ..... M. DORCHIES
Maître de Conférences ..... M. FRANC
Maître Assistant ..... M. DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Ecologie - Parasitologie externe - Dermatologie - Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MÉDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES ET DE LEGISLATION

Professeur titulaire ..... M. LESCURE
Maître de Conférences ..... M. GUELFI
Maître Assistant ..... M. REGNIER

Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire ..... M. TOURNUT
Maître de Conférences ..... M. BEZILLE
Maître Assistant ..... M. JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie Médicale du bétail et des animaux de basse-cour
Clinique - Consultation itinérante

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire ..... M. CAZIEUX
Maître Assistant Agrégé ..... M. GENEVOIS
Maître-Assistant ..... M. AUTEFAGE

Propédeutique et Sémiologie Chirurgicale - Radiologie - Technique Chirurgicale - Anesthésiologie
Pathologie Chirurgicale - Clinique - Traumatologie - Podologie orthopédique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire ..... M. FERNEY
Professeur sans chaire ..... M. ROYAL

Pathologie de l'appareil génital et de la mamelle - Sémiologie et Propédeutique - Pathologie de la Reproduction - Obstétrique et pathologie du nouveau-né - Clinique - Consultation itinérante

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire ..... M. CHANTAL
Maître Assistant ..... M. PICAVET

Epidémiologie - Maladies contagieuses - Zoonoses - Législation Sanitaire - Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire ..... M. LAUTIE
Maître Assistant ..... M. PELLERIN

Microbiologie - Immunologie - Pathologie Générale

CHAIRE D'ELEVAGE ET ECONOMIE

Professeur titulaire ..... M. QUEINNEC
Professeur sans chaire ..... M. DARRE
Maître Assistant ..... Mme QUEINNEC

Ethnologie - Génétique animale - Extérieur - Zootechnie et Economie générales - Ethologie appliquée, Sciences, Techniques, Economie de l'Elevage et des Productions animales - Insémination artificielle - Organisation de l'Elevage

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire ..... M. FALIU
Professeur sans chaire ..... M. GRIESS

Botanique appliquée et Bromatologie - Agronomie - Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs : ANGELIER, ARMENGAUD, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET, et MAZENC.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

AUX MIENS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE.

Monsieur le Professeur LARROUY
de l'Université Paul Sabatier de Toulouse.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE.

Monsieur le Professeur DORCHIES
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui nous a suggéré le sujet de notre thèse et qui par sa bienveillance et ses nombreux conseils a permis la réalisation de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur VAN HAVERBEKE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Dont l'enseignement et l'accueil nous ont laissé un agréable souvenir.

Qu'il trouve ici l'expression de notre rescpectueuse gratitude.

T A B L E D E S M A T I E R E S .-

-oOo-

INTRODUCTION

LES BABESIOSES DES RUMINANTS DOMESTIQUES

A - ETIOLOGIE

I - Les agents

1 - les Babesia spp. des bovins (Bos taurus ; B. indicus)

2 - les Babesia spp. des petits ruminants

II- Les vecteurs

1 - la spécificité des tiques envers leurs hôtes

2 - la spécificité des tiques par rapport aux Babesia spp. qu'elles transmettent.

III - L'infection

1 - les sources de parasites

2 - les conditions de contamination de la tique

3 - les conditions de l'infection des ruminants

a) la transmission par les tiques

b) la transmission transutérine

c) la transmission artificielle

B - PATHOGENIE DES BABESIOSES

* ASPECTS ANALYTIQUES

I - Les atteintes hématologiques

1 - la parasitémie

2 - les perturbations des constantes hématologiques

a) l'anémie

b) la numération et la formule sanguines

c) les modifications plasmatiques et sériques

1. la calcémie
2. urémie, bilirubinémie, hémoglobinémie
3. le système de la coagulation
4. le système des kinines
5. le système du complément
6. les autres substances

II- Les atteintes hépatorénales

III- Les autres atteintes

* ASPECTS SYNTHETIQUES - SCHEMA PATHOGENIQUE GENERAL

I - La multiplication et la croissance du parasite dans les hématies

II- L'hyperhémolyse intravasculaire

III- La libération des constituants de l'hôte et du parasite

IV- Les lésions organiques consécutives à l'anoxie ou l'hypoxie

C - IMMUNOLOGIE DES BABESIOSES

I - L'immunité non spécifique

II- L'immunité spécifique

1 - L'immunité acquise de manière passive

2 - l'immunité acquise de manière active

a) l'immunité de coinfection

b) l'immunité stérile

LE TRAITEMENT DES BABESIOSES DES RUMINANTS DOMESTIQUES

A - TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

* LES SUBSTANCES BABESIICIDES

I - Les principaux agents babesiicides

1 - hémosporidine
2 - novoplasmine
3 - amicarbalide
4 - imidocarb
5 - quinuronium
6 - diamidinostilbène
7 - propamidine
8 - pentamidine
9 - phénamidine
10- diminazène
11- acriflavine

II- Les autres agents babesiicides

1 - 4 amino 6 (2 amino 1.6 dimethylpyrimidinium 4 amino 2 phényl 1 méthyl quinolinium)
2 - homidium
3 - thiargen
4 - sulfantrol
5 - neoarsphénamine
6 - 15 bis chloroquine
7 - trypan bleu

* L'UTILISATION DES AGENTS BABESIICIDES

1 - l'utilisation dans un but de stérilisation
2 - l'utilisation suivie d'une résistance de prémunition
3 - la chimioprévention

B - TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUE ET ADJUVANT

1 - pour lutter contre l'atteinte de l'état général
2 - pour lutter contre les atteintes hépatorénales
3 - pour lutter contre l'anémie hémolytique

LA PROPHYLAXIE DES BABESIOSES DES RUMINANTS DOMESTIQUES

A - PROPHYLAXIE MEDICALE

I - Les moyens

1 - les vaccins

a) les vaccins pleinement virulents
b) les vaccins atténués
c) les vaccins tués

2 - les agents chimioprophylactiques

II- La mise en oeuvre de la prophylaxie médicale

1 - les vaccinations

a) les modalités
b) les indications, les résultats

2 - la chimioprévention

a) les modalités
b) les indications

B - PROPHYLAXIE SANITAIRE

I - La lutte contre les tiques sur les ruminants

1 - Les suggestions zootechniques
2 - les agents acaricides

a) les acaricides organochlorés
b) les acaricides organophosphorés

3 - l'utilisation des agents acaricides
4 - les chimiorésistances

II- La lutte contre les tiques dans le milieu extérieur

1 - les modifications des conditions microclimatiques

2 - la destruction des hôtes intermédiaires potentiels

3 - les épandages de substances acaricides

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

-oOo-

Les babésioses constituent un ensemble de maladies animales connues depuis longtemps. Elles affectent un grand nombre d'espèces et sont surtout observées chez les animaux domestiques car elles présentent une grande importance économique.

Dès leur identification, le problème de leur traitement et de leur prévention s'est posé. Des solutions ont été proposées et expérimentées pendant que les connaissances relatives à la pathogénie et à l'immunologie s'étoffaient progressivement. Les données ainsi recueillies permettront une mise en place plus rationnelle des différents moyens de lutte disponibles. Bien des travaux ont été réalisés depuis une dizaine d'années concernant l'étiopathogénie et les moyens de lutte et il nous a semblé nécessaire de faire la synthèse des différentes publications.

LES BABESIOSES DES RUMINANTS DOMESTIQUES

-oOo-

Afin de bien situer les différentes interventions prophylactiques et thérapeutiques, il convient de faire le point des connaissances actuelles sur l'étiologie, la pathogénie et l'immunologie des babésioses des ruminants domestiques.

A - ETIOLOGIE.

Etudier l'étiologie des babésioses revient à envisager les agents qui en sont responsables, les vecteurs qui les transmettent et les conditions dans lesquelles se réalise l'infection.

I - Les agents.

Les agents responsables des babésioses des ruminants domestiques sont des protozoaires appartenant au sous-ordre des Piroplasmidoe. Chez les ruminants, on distingue un certain nombre d'espèces du genre Babesia.

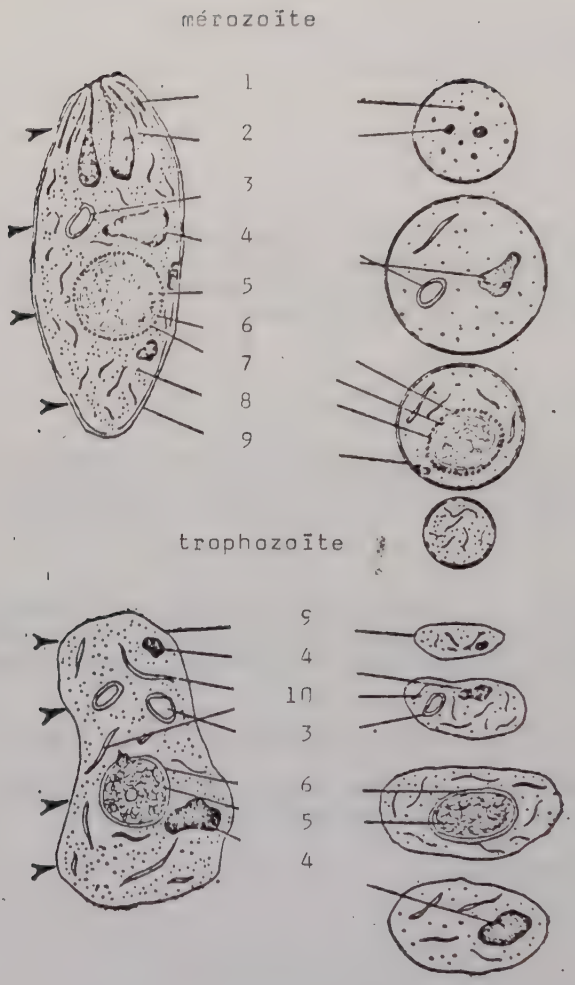
1 - Les Babesia spp des bovins (Bostaurus ; B. indicus)

(Selon ROYCHOUDHURY et COLL 1979 (98), le buffle serait réfractaire aux babésioses dans les conditions naturelles)

On distingue chez les bovins :

- Babesia bigemina
- B. bovis
- B. divergens
- B. major

L'identification de ces espèces classiquement fondée sur l'étude de leur morphologie et de leur sensibilité aux agents babésiicides se complique actuellement avec l'utilisation de méthodes immunologiques (immunoprécipitation, déviation du complément, immunofluorescence...) pour amener certains auteurs à considérer que B. bigemina, B. bovis, B. argentina et B. divergens ne sont que des souches d'une même espèce ; ces auteurs ne semblent pas avoir été suivis ; mais ce qui importe davantage, ce sont les différentes propriétés de ces parasites et la notion de souche devient plus fructueuse lorsqu'elle recouvre une différence de virulence, une communauté antigénique ou une même distribution géographique.



1 micronème

2 rhoptre (organelles appariées)

3 mitochondries

4 vacuole trophique

5 noyau

6 membrane nucléaire

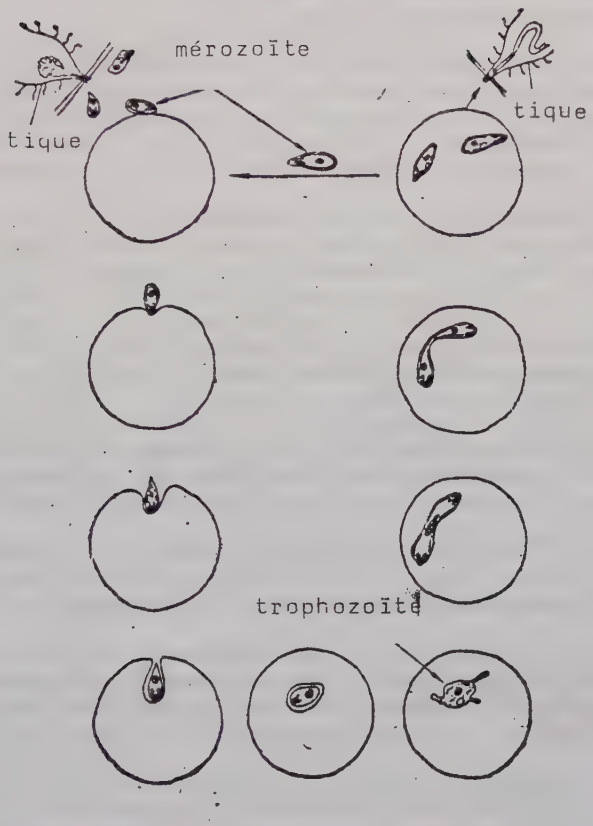
7 structure perinucléaire

8 ribosome

9 membrane plasmocytaire

10 reticulum endoplasmique

Reconstitution du mérozoïte et du trophozoïte de Babesia ovis à l'intérieur des érythrocytes d'après DIAKONOV 1968 (29).



Pénétration et développement de Babesia ovis à l'intérieur des érythrocytes (d'après DIAKONOV 1968 -29-).

De nombreux auteurs observent l'existence sur des parasites appartenant à la même espèce de Babesia sp. des différences antigéniques qui permettent de définir des souches antigéniques à l'intérieur d'une même espèce.

CURNOW 1973 (22), utilisant une méthode d'agglutination des érythrocytes infectés, montre l'existence de changements antigéniques chez des parasites de l'espèce B. bovis isolés lors de rechutes de babésiose ; il observe que les protozoaires retrouvent un type antigénique commun après avoir été transmis par une tique.

De la même façon, BROCKLESBY et COLL 1971 (11), sur la base de résultats contradictoires obtenus dans l'immunisation à l'aide de sang parasité transmis à la seringue ou à l'aide de tiques, rappellent que la majeure partie du cycle de développement des Babesia spp. se déroule à l'intérieur de l'organisme de la tique où peuvent éventuellement s'effectuer divers remaniements antigéniques des parasites. BROCKLESBY et Coll. 1971 (11), CURNOW 1973 (22).

BROCKLESBY et COLL 1976 (12), montrent l'existence en Grande Bretagne de communautés antigéniques entre B. major et B. divergens qui se traduisent par des réactions d'immunité croisée.

A côté de ces souches antigéniques, il existe des souches qui se définissent par une différence de virulence ; de telles souches ont été observées depuis longtemps déjà.

Entre des parasites de même espèce mais isolés géographiquement (et qui constituent donc une souche géographique), on peut retrouver des différences dans leurs propriétés antigéniques et leur virulence.

Ces variations de la virulence et de l'antigénicité peuvent avoir une importance très grande dans la lutte contre les babésioses des bovins.

2 - Les Babesia spp des petits ruminants.

On rencontrera chez le mouton :

- B. ovis
- B. motasi

chez la chèvre :

- B. capreoli

II - Les vecteurs.

Si la littérature ne rapporte pas l'existence de vecteurs

passifs du parasite, elle est très abondante pour décrire les Ixodidés, vecteurs actifs principaux des babésioses ; ces tiques présentent une certaine adaptation parasitaire et biologique qui peut avoir à des degrés divers une importance dans l'épidémiologie et la lutte contre les babésioses.

Les principaux vecteurs des babésioses des ruminants domestiques appartiennent aux genres suivants :

- Amblyomma
- Boophilus
- Dermacentor
- Haemaphysalis
- Hyalomma
- Ixodes
- Rhipicephalus

Les espèces appartenant à ces genres sont excessivement nombreuses ; en outre, à la classification zoologique, se superpose une classification basée sur la spécificité double du vecteur : la spécificité des hôtes qui porteront ces tiques et la spécificité des Babesia spp qu'elles transmettront.

1 - La spécificité des tiques pour leurs hôtes :

Elle est assez difficile à établir et à exposer brièvement.

- Il existe des tiques que l'on rencontre habituellement sur les ruminants domestiques : c'est le cas de Rhipicephalus bursa que l'on peut trouver de manière habituelle sur les bovins, les ovins ou les caprins.

- Il existe des tiques que l'on rencontre habituellement sur des ruminants sauvages et incidemment sur des ruminants domestiques introduits dans des zones phytoclimatiques appropriées ; c'est le cas de Haemaphysalis aciculifer rencontrée habituellement sur des animaux sauvages (Antilopes) et accidentellement sur des bovins.

- Il existe des tiques qui se rencontrent au stade adulte sur des animaux appartenant à des espèces éloignées, ainsi Amblyomma variegatum parasite à l'état adulte tous les ongulés.

2 - La spécificité des tiques par rapport aux Babesia spp qu'elles transmettent :

On peut ainsi distinguer les principaux vecteurs de :

- B. bigemina	B. annulatus (en Amérique du Nord)
	B. calcaratus (en Afrique du Nord)
	B. microplus (en Australie, Amérique centrale et du Nord)
	B. decoloratus (en Afrique du Sud)
	R. evertsi (")
	R. bursa (")
	R. appendiculatus (")
	H. punctata (Europe et Asie)
- B. bovis	I. ricinus
	I. persulcatus
	B. calcaratus
	B. microplus
	R. bursa
- B. divergens	I. ricinus
	D. reticulatus
- B. major	B. calcaratus (en URSS du Sud)
	H. punctata(en Grande Bretagne)
	I. ricinus (Pays Bas)
- B. ovis	R. bursa
	H. sulcata
	H. otophila
- B. motasi	R. bursa
- B. capreoli	I. ricinus

L'étude des cycles biologiques des tiques ne semble pas avoir été renouvelée par l'acquisition de données nouvelles ou intéressantes pour la lutte contre les maladies qu'elles transmettent.

III - L'infection :

L'étude des modalités de l'infection revient à considérer les sources de parasites, les conditions de transmission des agents responsables et les facteurs de réceptivité de l'hôte.

1 - Les sources de parasites :

Elles sont représentées par les ruminants domestiques ou sauvages atteints de babésiose aiguë ou chronique. Les animaux porteurs latents n'étant que des animaux atteints de babésiose chronique, il ne semble pas nécessaire de faire une mention particulière de leur rôle comme source de parasites.

2 - Les conditions de contamination de la tique :

Les tiques se contaminent à l'occasion d'un repas pris sur un animal infecté de manière aiguë, chronique ou latente ; il s'agit semble-t-il surtout de tiques adultes et plus rarement de nymphes ; le volume du prélèvement sanguin serait de 300 à 350 µl par tique selon SEIFERT et COLL. 1968 cités par ARAGON (3).

Certaines études tendent à montrer l'intervention de facteurs qui feraient que des souches différentes de tiques mises en place sur un animal porteur de parasites ne s'infecterrt pas avec la même intensité ; d'autres études d'auteurs australiens (RIEK 1966, CALLOW 1968) cités par ARAGON (3) montrent que seules les Babesia spp ingérées pendant les 24 dernières heures de la vie parasitaire des Ixodes continuent leur développement chez les tiques ; la parasitémie de l'hôte qui constitue la source de parasites et le nombre des parasites ingérés au cours d'un repas sont tous deux liés et ont une grande importance ; des études montrent que des tiques qui ont absorbé du sang provenant d'un ruminant présentant une parasitémie élevée meurent peu de temps après s'être détachées et avant d'avoir pu pondre (or, ce sont les oeufs de ces tiques qui permettent la transmission du parasite d'une génération à la suivante) et donc avant d'avoir pu transmettre aux oeufs les Babesia spp.

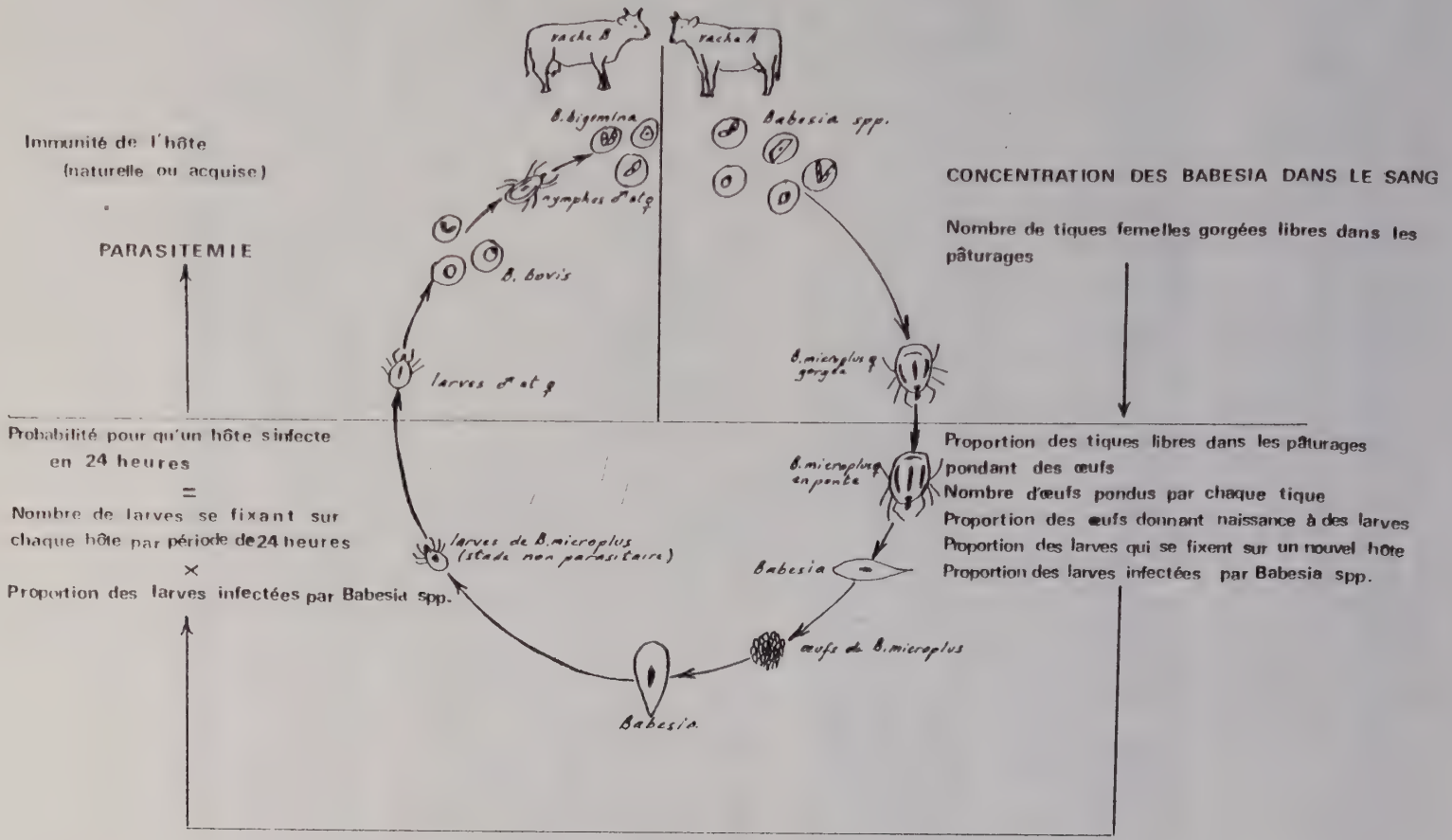
En outre, les tiques qui survivent à ce repas semblent être beaucoup moins fécondes et prolifiques ; la mort des tiques semble être dûe à une cytolyse importante des cellules intestinales provoquée par le développement trop important des Babesia spp. dans leur cytoplasme ; cette cytolyse perturberait la perméabilité intestinale et permettrait le passage dans l'hémolymphe de la tique de l'hémoglobine des hématies de ruminants qui est une protéine toxique pour l'organisme de la tique.

MAHONEY et ROSS 1972 (77) notent que pour obtenir une contamination de la tique (et donc une transmission efficace), le développement des Babesia spp doit se réaliser de manière parallèle à la reproduction de la tique et ils ajoutent que la nécessité d'une synchronisation des deux cycles biologiques introduit une incertitude considérable pour la survie du protozoaire, car seule une proportion de larves libres sont infectées par Babesia spp.

3 - Les conditions de l'infection des ruminants :

a) la transmission par les tiques :

Ce mode de transmission est le principal et joue le rôle essentiel dans la transmission de la maladie. RIEK 1966 cité par ARAGON montre que B. bovis se développe dans les glandes



Transmission de Babesia bovis et de B. bigemina par Boophilus microplus (d'après MAHONEY et ROSS 1972 (77)).

salivaires 2 à 3 jours après la fixation de la larve qui devient alors capable d'infecter son hôte.

O'SULLIVAN cité par MAHONEY et ROSS (77) et HOYTE et RIEK (1961, 1964) cités par ARAGON (3) montrent que pour B. bigemina, l'infectivité est différée jusqu'au stade nymphal. Selon MAHONEY et MIRRE 1979 (79) B. bovis ne peut persister sous une forme infectante au delà du stade larvaire chez Boophilus microplus.

Dans tous les cas, il semble qu'une seule tique adulte ou immature infectée par B. bigemina ou B. bovis suffit à transmettre l'infection (MAHONEY et MIRRE 1971 cités par ARAGON (3)).

Le problème des Ixodidés vecteurs des babésioses semble à ce point important que MAHONEY et ROSS 1972 (77) en arrivent à considérer les tiques infectées comme un véritable paramètre épizootiologique représentant la probabilité pour un individu pris dans une population d'hôtes possibles d'être infecté au cours d'une journée ; le taux d'inoculation dépendra du nombre des tiques qui se fixent quotidiennement sur chaque hôte et de la proportion de celles d'entre elles qui sont infectées par Babesia spp (77).

b) la transmission transutérine :

Quelques observations permettent d'appuyer l'hypothèse de l'existence d'une transmission transutérine des Babesia spp chez les ruminants.

KLINGER et BEN-YOSSEF 1972 (63), lors de l'autopsie d'une vache en fin de gestation, morte de babésiose aiguë, isolent du foie, de la rate, des reins et de l'encéphale du foetus des Babesia bovis et concluent à une transmission transutérine de ce parasite.

ATWELL 1975 (4) note le cas de l'infection d'un veau nouveauné par B. bigemina et l'attribue à une transmission transutérine liée selon lui à une défaillance de l'immunité du veau.

c) la transmission artificielle :

Elle a été assez longuement employée en expérimentation et consiste en une injection d'erythrocytes parasités d'un individu à un autre.

BROCKLESBY et COLL 1971 (11) obtiennent des résultats discordants avec l'inoculation à la seringue de sang d'animal parasité d'une part et la transmission à l'aide de tiques infectées d'autres part et purent remarquer que le premier mode de transmission éclipse la phase de développement du protozoaire qui se déroule normalement chez la tique ; ils n'hésitent pas à affirmer

que l'inoculation à l'aide de la seringue ne permet de transmettre qu'un parasite diminué potentiellement.

B - PATHOGENIE DES BABESIOSES :

La pathogénie des babésioses est importante à connaître et présente un double intérêt.

- un intérêt théorique et fondamental en pathologie générale et en pathologie comparée car ces maladies peuvent servir de modèles aux chercheurs travaillant sur les hémoparasitoses à protozoaires humaines et animales (paludismes, trypanosomiases...)

- un intérêt pratique car la connaissance des mécanismes pathogéniques permet d'expliquer et de relier les lésions et les faits cliniques ; elle peut aussi permettre de faire apparaître les points d'impact accessibles à une thérapeutique et à une prophylaxie raisonnées.

La pathogénie est dominée par l'évolution d'atteintes hématologiques et hépatorénales.

MAHONEY et ROSS 1972 (77) font intervenir 4 groupes de facteurs :

• la croissance et la multiplication des parasites dans les hématies qui sont à l'origine de tous les autres processus pathologiques.

• l'hémolyse intravasculaire qui déclenche le développement d'une anémie d'intensité proportionnelle au degré de la parasitémie.

• la libération des constituants de l'hôte et du parasite à partir des hématies qui peut être à l'origine d'une intoxication ou d'un choc.

• les lésions des organes par hypoxie ou anoxie.

L'intervention de ces différents éléments mérite qu'on en fasse une étude analytique à travers les données récentes de la littérature ; les informations recueillies par différents auteurs et les hypothèses émises pourront alors être discutées de manière à esquisser un schéma de la pathogénie des babésioses.

* ASPECTS ANALYTIQUES :

I - Les atteintes hématologiques :

Dans les babésioses, les atteintes hématologiques sont appréciées par l'étude de la parasitémie et des perturbations des constantes hématologiques (numération globulaire, hématocrite...)

1 - La parasitémie :

Le niveau de la parasitémie varie de manière importante selon l'espèce du protozoaire, la souche de Babesia sp. incriminée, l'espèce et la souche du vecteur, l'état immunitaire de l'hôte et selon que le prélèvement sanguin aura été réalisé sur un capillaire ou sur un gros vaisseau.

La parasitémie dans les infections à B. bovis est relativement faible au niveau du sang périphérique au point de ne pouvoir être détectable, alors que les hématies dans les prélèvements de capillaires rénaux, du coeur, du cerveau sont fortement parasitées (ARAGON 1976 (3)).

Lors d'infections expérimentales de veaux splénectomisés par des B. bovis, WRIGHT 1973 (121)note des parasitémies de 95 % au niveau des capillaires du cortex cérébral, de 20 % au niveau des capillaires rénaux et de 1 à 2 % au niveau du sang veineux ; dans ce même cadre, WRIGHT 1972 (118) précise que lorsque la parasitémie au niveau du sang veineux est de 1 à 2 %, le nombre des érythrocytes parasités au niveau des capillaires varie de 5 % dans les cas subaigus à 90 - 96 % dans les cas aigus et en phase terminale de la maladie.

La notion de parasitémie dans les babésioses semble être très importante lorsque l'on étudie l'étiopathogénie : elle a ainsi été approfondie par MAHONEY et ROSS 1972 (77) en relation avec des facteurs épizootiologiques ; ces auteurs montrent que la parasitémie observée chez un individu dépend de plusieurs éléments: son état immunitaire, la probabilité pour cet individu d'être infecté par l'intermédiaire des tiques au cours d'une période de 24 heures etc...

2 - Les perturbations des constantes hématologiques :

a) l'anémie :

Dans les babésioses on observe une anémie hémolytique d'importance variable classiquement attribuée à une destruction des érythrocytes parasités par les Babesia spp. qui s'en libèrent ; l'intensité de cette anémie peut être appréciée par l'observation d'une réduction du nombre des érythrocytes et des modifications du volume globulaire moyen, de l'hématocrite...

L'anémie dans les babésioses a fait l'objet de nombreuses études ; si plusieurs travaux montrent que l'anémie appréciée

par dénombrement des érythrocytes est liée au niveau de la parasitémie, d'autres observations appréciant l'intensité de l'anémie par des mesures du volume globulaire, de l'hématocrite..., montrent le développement d'une hyperhémolyse beaucoup plus importante que celle à laquelle on pourrait s'attendre s'il ne s'agissait que d'une destruction directe des hématies par les protozoaires qui les parasitent ; ceci conduit un certain nombre d'auteurs à faire intervenir, à côté de l'action hémolytique directe des Babesia spp., d'autres mécanismes (lyse ou phagocytose d'hématies intactes, ou d'hématies non parasitées mais préalablement fragilisées, lyse d'hématies parasitées ou non par activation de certains systèmes biologiques comme le complément, phénomènes auto immuns...)

CALLOW et COLL. 1974 (14), travaillant sur des infections à B. bovis, montrent qu'il existe une coorélation positive entre l'accès fébrile, le niveau de la parasitémie et l'intensité de l'anémie ; ils concluent que l'anémie observée dans les infections à B. bovis est dûe pour l'essentiel au développement et à la multiplication du parasite et n'est nullement attribuable à un quelconque phénomène auto immun.

WRIGHT 1973 (122) étudie la fragilité au choc osmotique des érythrocytes lors d'infections à B. bovis et à B. bigemina et montre qu'elle est augmentée dans les deux cas :

- Elle est beaucoup plus élevée lors d'infections à B. bigemina : elle correspond alors à l'apparition des parasites dans le sang périphérique et précède d'un jour l'hémolyse.

- Elle est moins importante dans les infections à B. bovis et n'apparaît que lorsque le processus hémolytique est bien engagé.

WRIGHT (122) suggère l'hypothèse suivante : B. bigemina qui est un grand parasite (4-5 μ x 2 μ) pourrait déformer la membrane de l'hématie qu'il parasite, induisant une lésion irréversible de la structure cellulaire, action qui n'existerait pas avec un petit parasite comme B. bovis. (2-4 μ x 1,5 μ).

Par ailleurs, WRIGHT 1973 (122) montre que les érythrocytes survivant à la phase hémolytique de la maladie et les hématies néoformées sont beaucoup plus fragiles encore face au choc osmotique ; il attribue une grande part de l'hémolyse à un accroissement de la fragilité des érythrocytes dûe à une altération de nature immunologique de la membrane érythrocytaire, action qui s'exercerait sur les cellules préformées et au niveau des tissus hématopoïétiques ; WRIGHT pense qu'une autre part de la fragilité des globules rouges peut être attribuée à la présence de bilirubine dans le sang.

WRIGHT et MAHONEY 1974 (125) suggèrent l'intervention d'enzymes d'origine parasitaire (protéases, estérases...) qui perturberaient les fonctions des membranes érythrocytaires : WRIGHT 1975 (127) pense notamment qu'une estérase libérée lors de l'émergence de chaque génération de B. bovis, pourrait être à l'origine de la fragilité osmotique des hématies non parasitées.

GOODGER et WRIGHT 1977 (47) pensent que le fibrinogène libéré dans ces infections et qui se fixe préférentiellement aux membranes érythrocytaires pourrait expliquer les variations de la fragilité des érythrocytes ; ils rejoignent l'opinion de MAHONEY et GOODGER 1972 (76) selon laquelle les substances produites par la croissance des parasites s'adsorberaient sur les membranes et le stroma érythrocytaires dont elles pourraient perturber les fonctions ou les structures.

Enfin, GOODGER et WRIGHT 1977 (47) (48) font remarquer que les chocs sévères qui peuvent être associés aux infections à Babesia spp. et qui sont caractérisés par une vasodilatation des vaisseaux des viscères profonds et une séquestration d'une certaine masse sanguine, pourraient exacerber une anémie hémolytique déjà prononcée.

b) la numération et la formule sanguines :

WRIGHT 1973 (121) étudiant les babésioses à B. bovis et à B. bigemina sur des veaux splénectomisés note des modifications différentes selon la chronologie :

° jusqu'à et pendant la phase d'hémolyse aiguë (8-10ème jour) s'installe une anémie normocytaire normochrome.

° puis il y a une anémie macrocytaire hypochrome ; on observe une réticulocytose traduisant l'intégrité fonctionnelle du tissu hématopoïétique ; les réticulocytes sont décelables 3-4 jours après la première apparition des parasites dans le sang périphérique. WRIGHT note que la macrocytose est souvent accompagnée de microcytes en petit nombre, évoquant une certaine difficulté de l'hématopoïèse à compenser de manière adéquate l'hémolyse aiguë dont souffre l'animal.

WRIGHT met en évidence un phénomène curieux, semble-t-il : 3-4 jours après la première apparition des Babesia spp. dans le sang périphérique, il note une augmentation du volume globulaire moyen (macrocytose) et de l'hémoglobine globulaire moyenne ; simultanément et dans tous les cas, il observe une chute transitoire ou durable de la concentration globulaire moyenne en hémoglobine.

Après la phase hémolytique aiguë, WRIGHT observe une leucocytose : les polynucléaires neutrophiles semblent se stabiliser à des valeurs proches des valeurs notées avant l'infection ;

le nombre des monocytes reste constant ; la leucocytose est surtout dûe à l'augmentation du nombre des lymphocytes, liée probablement vers les 10-27èmes jours au développement de la réponse immunitaire.

DOLAN 1974 (31) travaillant sur des veaux splénectomisés infectés par B. divergens, observe des thrombocytopénies qu'il considère comme significatives et qu'il lie au niveau de la parasitémie : la thrombocytopénie la plus nette s'installe aux alentours du moment où l'on détecte le niveau de parasitémie le plus élevé ; celui-ci décroissant ensuite rapidement, le nombre des plaquettes se rétablit (avec même le développement d'une thrombocytose significative).

De même, GOODGER et WRIGHT 1977 (48) sur des bovins infectés par B. bovis, observent une thrombocytopénie qu'ils attribuent à une consommation active de plaquettes.

DALGLIESH et COLL 1976 (23) chez des veaux splénectomisés infectés de manière aiguë par B. bovis observent simultanément une leucopénie et une thrombocytopénie ; ils attribuent cette déplétion à un phénomène de coagulation intravasculaire disséminée.

POUZII et OUZYOUMOV 1968 (93) observent une thrombocytopénie associée à une coagulation intravasculaire disséminée.

c) les modifications plasmatiques et sériques :

1. la calcémie :

WRIGHT et MAHONEY 1974 (125) dans les infections à B. bovis, WRIGHT et GOODGER 1977 (129) dans les infections à B. bigemina et GOODGER et WRIGHT 1977 (48) dans les infections à B. bovis rapportent l'existence d'une hypocalcémie se situant entre le 4ème et le 11ème jour et atteignant le niveau le plus bas au 6ème jour dans le cas d'infections à B. bigemina.

GOODGER et WRIGHT 1977 (47) (48) remarquent que, dans les infections à B. bovis et dans les infections à B. bigemina, l'hypocalcémie s'installe pendant la phase d'hémolyse extensive et pensent qu'elle pourrait être attribuée à une fixation des ions Ca ++ sur les structures phospholipidiques du stroma érythrocytaire libéré à la suite de l'hémolyse intravasculaire ; ils l'attribuent pour une part aussi à une utilisation probable des ions Ca ++ par le système de la coagulation.

Enfin, selon WRIGHT et GOODGER 1977 (129), cette hypocalcémie pourrait expliquer certains signes cliniques observés dans les babésioses (décubitus latéral, spasmes tétaniformes des muscles squelettiques, parésie du train postérieur...).

2. urémie, bilirubinémie, hémoglobinémie :

L'hyperhémolyse libère le stroma et l'hémoglobine qui s eront métabolisés.

RODGERS 1971 (95) sur des bovins infectés, trouve des valeurs de 0,01-3,7 mg/100ml de plasma pour la bilirubinémie totale (valeur considérée comme normale 0,01 - 0,47 mg/100ml) et de 32,7-64,4 mg/100ml de plasma pour l'urée (valeur considérée comme normale 15-40 mg/100 ml.) Selon lui, ces valeurs traduiraient une atteinte hépatorénale plus ou moins prononcée.

L'hyperbilirubinémie est à la fois la conséquence de l'hyperhémolyse et l'origine d'une certaine fragilisation des hématies (WRIGHT 1977 (128)) ; elle est aussi à l'origine des lésions rénales.

POUZII et OUZYOUMOV 1968 (93) montrent que l'hyperazotémie (donc l'hyperurémie) accompagne les lésions rénales et précède de 1 à 2 jours l'hyperbilirubinémie et les lésions hépatiques.

WRIGHT 1972 (118) lors d'infections expérimentales de veaux splénectomisés par B. bigemina et B. bovis montre que le niveau de l'azotémie peut-être augmenté de 20-30 % et les valeurs de la bilirubinémie non conjuguée passent de 0,30 mg / 100 ml à 4,12 mg/kg. WRIGHT note aussi que l'hyperazotémie accompagne l'apparition des premières lésions rénales de congestion vasculaire de la médulla et précède de 1 à 2 jours l'hyperhémolyse.

L'hyperhémoglobinémie dont la conséquence est l'hémoglobinurie a fait l'objet de peu de travaux récents. Toutefois, il convient de noter la mise en évidence par MAHONEY et GOODGER 1969 (75), GODDGER 1975 (44) 1977 (46), dans le sérum de veaux infectés par B. bovis d'un complexe macromoléculaire constitué d'un agrégat hétérogène de substances provenant de l'hôte et renfermant de l'hémoglobine.

3. le système de la coagulation :

Les auteurs australiens notamment, ramenant l'étude de la pathogénie des babésioses des ruminants au niveau de la pathologie moléculaire, mettent en évidence l'existence de perturbations de différents systèmes biologiques en relation avec des phénomènes de coagulation intravasculaire disséminée.

MAHONEY et GOODGER 1969 (75) montrent dans le sérum d'animaux infectés de façon aiguë par B. bovis, l'existence d'une substance absente des sérums d'animaux non infectés ; cette substance est immunologiquement identique au fibrinogène des bovins. Selon ces auteurs, sa présence dans le sérum serait la conséquence d'un phénomène de coagulation intravasculaire et de fibrinolyse.

GOODGER et WRIGHT 1977 (48), chez des bovins infectés par B. bovis, observent une perturbation des paramètres de la coagulation ; ils mettent en évidence des modifications différentes du métabolisme du fibrinogène et de la fibrinolyse selon que l'animal a été splénectomisé au préalable ou non : selon eux, dans les infections à B. bovis (argentina) chez des animaux non splénectomisés, la fibrinolyse est inexistante ou très peu développée ; chez les animaux splénectomisés et infectés, une augmentation du fibrinogène est notée qui proviendrait de trois origines : ce serait du fibrinogène thrombocytaire (auquel il faudrait relier la thrombocytopénie décrite précédemment), le cryofibrinogène mis en évidence par GOODGER 1975 et certaines protéines assimilées au fibrinogène non cogulable (MAHONEY et GOODGER 1969 (75)).

MAHONEY et GOODGER 1969 (75) montrent l'existence dans le sérum de veaux infectés par B. bovis d'une substance ressemblant au fibrinogène bovin auquel elle s'identifie sur le plan immunologique : ils pensent que sa présence dans le sérum résulte d'une coagulation intravasculaire et d'une fibrinolyse.

GOODGER 1975 (44) met en évidence l'existence de complexes de cryofibrinogène dans le sérum de bovins infectés de manière aiguë par B. bovis et suggère l'intervention d'une activation de la thrombine pendant l'infection.

MAHONEY et GOODGER 1969 (75) pensent que le mécanisme de coagulation intravasculaire pourrait être déclenché par les phospholipides libérés lors de la lyse des hématies ou par une substance assimilée à une endotoxine libérée par les Babesia spp.

Ces auteurs citent les travaux de DENNIS et COLL 1966 qui ont mis en évidence dans les sérums d'humains et de singes infectés par Plasmodium falciparum et P. knowlesi la présence de produits de dégradation de la fibrine.

Dans le même esprit, WRIGHT 1977 (130) suggère l'existence d'une autre voie à côté de la voie classique et dans laquelle les phospholipides libérés par l'hémolyse activeraient le système de la coagulation. La libération de kallicréine (mise en évidence par ailleurs lors de telles infections) pourrait jouer le rôle de facteur positif de feedback activant davantage le facteur Hagemann.

L'étude des perturbations du système de la coagulation dans les babésioses conduit GOODGER et WRIGHT 1977 (48) à penser que lors d'infections à B. bovis, s'il se produit bien une activation de la thrombine, elle est limitée et que le fibrinogène qui en résulte est réduit avec peut être une formation de microthrombus hyalins, notamment chez les animaux splénectomisés : ils concluent que dans les infections à B. bovis, il n'y a pas de phénomène de coagulation intravasculaire disséminée, mais qu'il s'établit un état transitoire d'hypercoagulabilité avec de

la fibrine soluble qui forme des complexes stables avant d'être neutralisée par le système phagocytaire mononucléé (ou S.R.E.)

Ces deux auteurs soulignent ainsi le rôle éminemment important du système phagocytaire mononucléé et notamment de la rate dans le contrôle des perturbations du système de la coagulation ; par ailleurs elle possède une certaine importance dans le contrôle de la parasitémie.

Autre élément important : WRIGHT et GOODGER 1977 (129) pensent que dans les infections à B. bigemina, les perturbations de la coagulation apparaissent seulement avec un niveau de parasitémie élevée et une hyperhémolyse intravasculaire très importante : selon eux, il y aurait une relation étroite entre la perturbation du système de la coagulation et l'hyperhémolyse intravasculaire.

GOODGER et WRIGHT 1977 (48) supposent que dans l'apparition des perturbations du système de la coagulation lors d'infection à B. bovis interviendrait entre autres un facteur lié à la souche du parasite.

4. le système des kinines :

WRIGHT et MAHONEY en 1974, (125) montrent l'existence d'une activation de la kallicréine dans les infections aiguës à B. bovis.

WRIGHT 1977 (130) montre que lors d'infections à B. bovis, il y a un important "turn over" des kinines (qui augmentent de 93 % pendant l'infection) et une diminution encore plus prononcée du kininogène.

WRIGHT 1973 (110) montre que chez des veaux splénectomisés, infectés par B. bovis, l'augmentation de la kallicréine plasmatique correspond à la phase d'hyperthermie : il pense que celle-ci serait dûe à l'élévation de la quantité des kinines plasmatiques à la suite d'une activation de la kallicréine ; écartant la possibilité d'une activation de la kallicréine par des complexes antigène-anticorps, il préfère faire intervenir des facteurs tissulaires et / ou des produits libérés par les parasites en développement ; il observe sans pouvoir en donner une explication ; il fournit néanmoins quelques éléments de réponse en montrant que le choc (mortel) est dû à une hypotension par vasodilatation à la suite de l'action des kinines elles-mêmes activées par la prékallicréine transformée en kallicréine.

Toutefois WRIGHT 1977 (130) montre que chez les veaux non splénectomisés infectés par B. bovis, la parasitémie reste basse et il n'observe aucune modification de l'activité kallicréinique ; il attribue cela à une multiplication peu importante du parasite ; cette dernière observation semble confirmer la dif-

férence qui existe entre les réactions de l'animal splénectomisé et de l'animal non splénectomisé face à une infection par des Babesia spp., et entre les mécanismes pathogéniques intervenant lors d'infections subaiguës et lors d'infections aiguës ou suraiguës ; elle met en évidence le rôle important du système phagocytaire mononucléé (et notamment de la rate) lors de ces infections.

Selon WRIGHT 1977 (130), la mobilisation du système des kinines précocément lors d'infections aiguës à B. bovis joue un rôle important dans l'initiation et probablement le maintien des perturbations vasculaires.

L'activation des systèmes kallicréinique et kininique fait l'objet de nombreuses hypothèses ; selon WRIGHT 1977 (130) l'activation ne serait pas dûe à des produits tissulaires (stroma érythrocytaire...) ou à des anticorps mais serait réalisée directement par le parasite lui-même ou des substances qui s'en libèrent ; ce faisant, il n'écarte pas l'intervention d'enzymes non spécifiques de B. bovis et B. bigemina, ni celle d'enzymes lysosomales de leucocytes polynucléaires, ni même celle d'une endotoxine d'origine parasitaire. Il note des analogies marquées avec le choc aux endotoxines chez le veau.

WRIGHT 1977 (130) fait intervenir une protéase isolée à partir de B. bovis et capable in vitro d'activer la kallicréine.

WRIGHT 1975 (127) pense qu'une estérase élaborée par B. bovis et libérée dans le plasma de l'hôte pourrait déclencher l'activation du système kininique en activant la prékallicréine.

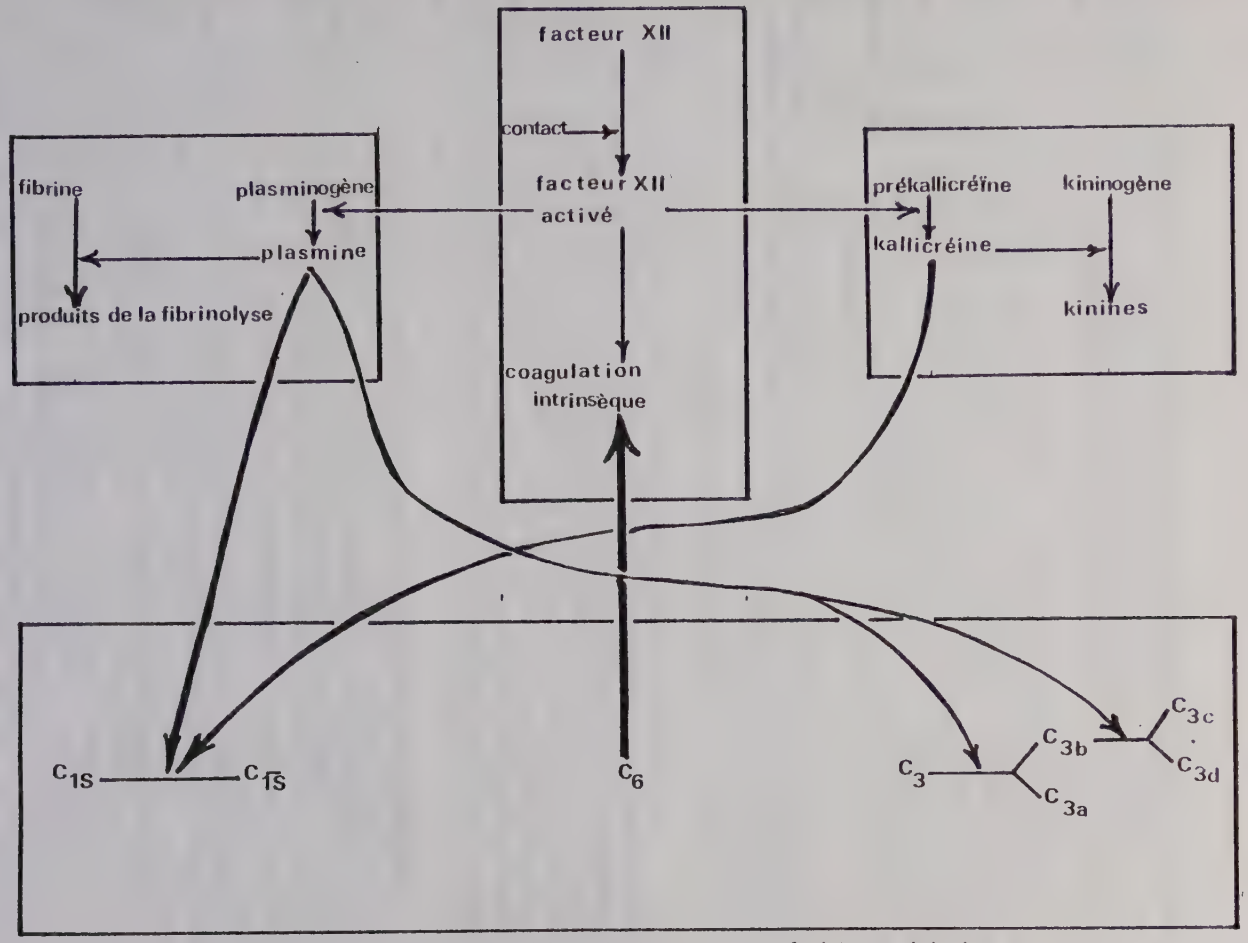
Selon WRIGHT 1977 (130) il existerait dans le plasma des kininases (protéases non spécifiques d'origine érythrocytaire et extra érythrocytaire) capables d'inactiver les kinines mais dont le rôle serait très réduit.

5. le système du complément :

Les éventuelles perturbations du système du complément lors des babesioses des ruminants n'ont pas fait l'objet de travaux ; toutefois, deux observations réalisées sur des animaux de laboratoire et in vitro méritent une certaine attention.

ANNABLE et WARD 1974 (2) travaillant sur des rats infectés par B. rhodaini notent une hypocomplémentémie ; selon ces deux auteurs, on aurait affaire à une hypocomplémentémie par consommation mais ils n'écartent pas toutefois une diminution de la synthèse du complément.

CHAPMAN et WARD 1977 (20) montrent que B. rhodaini ne peut infecter les hématies humaines in vitro qu'en présence de complément et suggèrent que le parasite utilise le système du



Relations entre système conplémentaire, coagulation, kinines et fibrinogène (d'après J.F. BACH 1976 (7)).

complément pour pénétrer à l'intérieur des érythrocytes.

En outre, dans les rares cas d'infections d'humains par Babesia spp., il a été observé une hypocomplémentémie.

Or, il convient de garder à l'esprit que le système du complément peut potentiellement jouer des rôles importants, (qu'il soit activé en totalité ou partiellement, que ce soit selon l'une ou l'autre de ses voies) dans les phénomènes d'hyperhémolyse intra ou extravasculaires, les phénomènes de coagulation, les phénomènes liés à l'activité kininique... ; il existe de ce fait des relations entre les systèmes du complément, de la coagulation et des kinines ainsi que le montre le schéma page

Il n'est pas exclu que ce système se révèle plus tard être un élément essentiel de l'étude de la pathogénie et de l'immunopathologie des babesioses.

6. les autres substances :

Ces autres substances peuvent être de deux origines, et provenir des tissus de l'hôte ou du parasite lui-même ; elles peuvent être douées d'une activité enzymatique ou immunologique ou n'être qu'un élément de structure de l'un ou l'autre des organismes ; elles sont enfin en général toutes douées d'une activité antigénique. Elles peuvent se trouver à l'état libre dans le plasma ou adsorbées sur des membranes d'éléments figurés du sang ou d'autres tissus ou sur des molécules habituellement présentes dans le sérum.

Les données relatives à ces substances sont fragmentaires.

Ainsi POUZII et OUZYOUMOV 1968 (93) montrent qu'une enzyme d'origine hépatique, la transaminase glutamate oxalo-acétique (TGO) voit son taux sanguin être augmenté de 5 à 80 fois ; WRIGHT 1972 (118) ne la voit augmenter que de 4 fois.

Les enzymes d'origine érythrocytaire et rénale ne semblent pas avoir fait l'objet de recherches.

Par contre, les enzymes d'origine parasitaire ont intéressé de nombreux chercheurs ; ainsi, WRIGHT et KERR 1977 (128) pensent que B. bovis peut libérer dans la circulation de l'hôte différentes sécrétions ; WRIGHT et GOODGER 1973 (120) et WRIGHT 1975 (127) pensent qu'une estérase de B. bovis pourrait être libérée dans le plasma. Les enzymes parasitaires qui pourraient être libérées dans le plasma (et notamment les estérases ou les protéases) semblent présenter un intérêt double ; ce sont tout d'abord des substances antigéniques capables lorsqu'elles sont adsorbées sur des molécules de l'hôte (fibrinogène, hémoglobine) de susciter l'apparition de phénomènes de nature immunologique

dirigés contre ces molécules ; ensuite les estérases peuvent théoriquement activer le premier composant du complément et de ce fait initier le déclenchement des différents phénomènes non spécifiques rattachés à l'activité du complément.

Les recherches dans le plasma de substances provenant en partie ou en totalité du parasite ont été assez nombreuses.

Si dans un premier temps, MAHONEY et GOODGER 1979 (75) ne peuvent mettre en évidence dans le sérum de veaux splénectomisés infectés par B. bovis d'antigène soluble et suggèrent la possibilité pour quelques antigènes de cette espèce d'être similaires aux composants de tissu bovin, ces mêmes auteurs finiront en 1972 (76) par mettre en évidence la présence dans le plasma de 3 types d'antigènes : un auto antigène associé à des complexes d'haptoglobine polymérisée, un antigène capable de susciter l'élaboration de lysines dirigées contre les hématies homologues mais non autologues (ce serait un antigène de groupe sanguin bovin libéré lors de l'hyperhémolyse) et un antigène d'origine parasitaire .

MAHONEY et GOODGER 1969 (75) GOODGER 1975 (44) 1977 (46) 1978 (50) travaillant sur des veaux splénectomisés infectés par B. bovis, mettent en évidence dans le sérum un complexe macromoléculaire constitué en majeure partie de fibrinogène et de ses différents métabolites associés à des protéines érythrocytaires (hémoglobine et protéines membranaires) ou plasmatiques, et à des substances d'origine parasitaire possédant une grande affinité pour le fibrinogène.

Selon ces auteurs, ce complexe pourrait se révéler être immunigène pour l'hôte chez lequel il s'est formé : ces auteurs évoquent la possibilité d'une intervention de mécanismes analogues à ceux de l'activation de l'immunoconglutinine.

Il ne semble pas possible de trouver dans la littérature de publication relative à l'existence éventuelle d'immun-complexes circulant dans les babesioses des ruminants domestiques, alors que par ailleurs, différents auteurs (ANNABLE et WARD 1974 (2)) sur des rats infectés par B. rhodaini en notent le rôle extrêmement important dans la pathogénie des lésions rénales notamment.

II - Les atteintes hépatorénales :

ANNABLE et WARD 1974 (2) travaillant sur des rats infectés par B. rhodaini montrent que se développent une hépato-splénomégalie et une glomérulite proliférative aiguë avec des dépôts d'Ig G (capables de réagir avec des antigènes de B. rhodaini) et du 3ème composant du complément C3 ; ils concluent à l'existence dans la babesiose du rat d'une glomérulo néphrite dûe à des immuns complexes circulants.

Chez les bovins, POUZII et OUZYOUMOV 1968 (93) et WRIGHT 1972 (118) montrent que les lésions rénales et l'hyper-azotémie précèdent de 1 à 2 jours les lésions hépatiques.

DALGLIESH et COLL 1976 (23), sur des veaux splénectomisés infectés par B. bovis, observent des thrombus dans les cappillaires glomérulaires de la médulla et du cortex avec quelquefois de l'hémoglobine dans les tubules ; ils observent aussi des thrombus dans les sinusoïdes hépatiques qui contiennent alors beaucoup de polynucléaires neutrophiles avec quelquefois des images d'érythrophagocytose ; ils retrouvent des thrombus jusque dans les petites veines hépatiques et parfois de l'hémosiderine dans les hépatocytes notamment en région périportale.

Selon WRIGHT 1972 (118), dans les infections de veaux splénectomisés à B. bovis et B. bigemina, les lésions rénales apparaissent entre le 2ème et le 4ème jour et précèdent les lésions hépatiques de 1 à 2 jours : ces lésions correspondent à une hyperazotémie et sont représentées par une congestion de la médulla et d'une dégénérescence vacuolaire des tubules ; s'il observe quelques lésions de tubulonéphrose, de nécrose de désintégration de l'épithélium tubulaire établies de manière diffuse, des tubes dont la lumière est remplie de débris cellulaires et d'hématies, des dépôts d'hémosidérine à différents niveaux du glomérule et des tubes, il n'observe pas de phénomène de dégénérescence hyaline.

Les lésions hépatiques consistent en une dégénérescence centrolobulaire limitée le plus souvent, parfois plus étendue, habituellement de type hydropique, quelquefois de type graisseux, pouvant aller jusqu'à la nécrose focale ; la congestion est rarement observée, la stase jamais ; les dépôts d'hémosidérine sont observés entre le 4ème et le 7ème jour dnas les cellules de KUPFER et les hépatocytes avec des images d'érythrophagocytose concernant autant les hématies parasitées que les hématies saines.

Malgré l'existence d'une hématurie, d'une hémoglobinurie et d'une protéinurie, WRIGHT s'appuie sur l'absence de perturbations électrolytiques et des protéines du sérum pour affirmer que les lésions rénales ne sont pas d'une importance majeure.

Se basant sur l'observation d'une chute très prononcée du taux de bilirubine conjuguée du sérum et le fait que les microsomes hépatocytaires sont rompus dans certains cas sévères, WRIGHT pense que l'action spécifique des antigènes du parasite sur l'activité transférase des microsomes hépatiques empêcherait la conjugaison.

ROGERS 1971 (95) observant des lésions de nécrose centrolobulaire, de surcharge graisseuse au niveau du foie et d'une congestion avec nécrose de l'épithélium du tube rénal, constate

que les lésions sont d'autant plus graves que les animaux présentent un taux élevé de bilirubine plasmatique totale et / ou un ictère marqué ; il ne précise donc pas si l'hyperbilirubinémie intervient comme une cause ou si elle ne constitue qu'une conséquence des différentes atteintes ; il ne manque toutefois pas de préciser que les lésions de nécrose centrolobulaire hépatique et de nécrose de l' épithélium tubulaire rénal résultent de l'hypoxie aiguë dûe à l'anémie et à une stase veineuse habituellement (mais pas toujours) associée à un choc généralisé aboutissant à une anoxie tissulaire.

ROGERS pense pour sa part que l'accumulation des cellules parasitées dans les petits capillaires indique une stase et que ce phénomène est plus important que l'anémie dans le développement des lésions.

WRIGHT et GOODGER 1979 (131) et WRIGHT et COLL 1979 (132) travaillant sur des veaux splénectomisés infectés par B. bovis, mettent en évidence des lésions vasculaires au niveau des reins : congestion, stase, dégénérescence et nécrose de l'endothélium, oedème périvasculaire.

A l'aide de méthodes histochimiques, ils mettent en évidence la présence modérée de fibrine dans les capillaires médullaires uniquement : ces lésions sont associées à des masses d'érythrocytes emprisonnés et fortement parasités.

III - Les autres atteintes :

Les autres atteintes sont dominées par des perturbations au niveau des vaisseaux capillaires des viscères (foie, reins, poumons, méninges...) : les phénomènes qu'on y décrit relèvent autant du choc, de la coagulation intravasculaire disséminée, de la stase sanguine que de l'agglutination intravasculaire des hématies.

Ainsi, s'il est bien reconnu que les érythrocytes parasités, certainement beaucoup plus volumineux, peuvent distendre les capillaires et s'y accumuler, il n'est pas exclu qu'intervienne un phénomène d'adhésion des hématies aux endothéliums vasculaires (décrit dans les infections à Plasmodium des mammifères) faisant intervenir le recouvrement des érythrocytes par un complexe antigène anticorps de sorte qu'il modifie leurs propriétés de surface et les fait adhérer les uns aux autres et aux cellules endothéliales.

WRIGHT et COLL 1979 (132) pensent que le cryofibrinogène se déposant sous certaines formes pourrait jouer le rôle de ciment entre les hématies et entre l'endothélium et les hématies.

La littérature rapporte de nombreuses observations de telles lésions au niveau des centres nerveux, des poumons, etc. WRIGHT et GOODGER 1979 (131), WRIGHT et COLL 1979 (132).

Les phénomènes de choc et de coagulation intravasculaires semblent être liés dans les babésioses et ils peuvent donner lieu à des lésions d'oedème intersticiel et à des phénomènes de stase et d'hypoxie ou d'anoxie.

DALGLIESH et DIMMOCK 1976 (23) chez des veaux splénectomisés infectés par B. bovis, montrent l'existence d'une coagulation intravasculaire disséminée avec des thrombus nombreux dans tous les capillaires (poumons, capillaires glomérulaires, sinusoïdes hépatiques surtout), plus rarement sur les capillaires des glandes surrénales, de l'intestin grêle, cérébraux), et moins nombreux dans les artères, artérioles, veines et veinules.

Cette coagulation intravasculaire s'accompagne :

. d'une congestion, notamment pulmonaire, avec des neutrophiles et des macrophages dans les alvéoles.

. d'un oedème notamment au niveau des espaces interlobulaires et alvéolaires des poumons.

Cet auteur pense que la présence de thrombus de fibrine dans les cas mortels confirmerait que la coagulation intravasculaire disséminée contribue aux changements pathologiques provoqués par les infections aiguës.

Selon DALGLIESH et DIMMOCK, l'hyperhémolyse intravasculaire peut déclencher la coagulation intravasculaire disséminée : ils observent en effet que le maximum d'hémoglobinémie (et donc d'hyperhémolyse) est associé à la thrombocytopénie, à la diminution du fibrinogène plasmatique et des facteurs de la coagulation.

Ils notent toutefois que l'absence du principal organe du système mononucléé phagocytaire, la rate, contribue à la progression de cette coagulation intravasculaire disséminée chez les veaux splénectomisés.

Cette remarque est importante.

Ainsi, MAHONEY et GOODGER 1969 (75), travaillant sur des veaux infectés par B. bovis pensent que si la coagulation intravasculaire peut en effet être déclenchée par le relâchement de phospholipides du stroma des hématies lysées ou d'une substance analogue à une endotoxine qui serait libérée par les parasites, la thrombose vasculaire, n'apparaît pas tant que l'intégrité du système phagocytaire mononucléé est conservée : car l'animal peut tolérer une formation extensive de la fibrine sans altéra-

tion pathologique tant que cette formation sera équilibrée par l'élimination de la fibrine au niveau de la rate notamment.

GOODGER et WRIGHT 1977 (48), pensent que la coagulation intravasculaire n'existe probablement pas lors d'infections naturelles à B. bigemina d'animaux non splénectomisés et que si elle existe, la perturbation du catabolisme du fibrinogène (aboutissant à des complexes de fibrine soluble) ne peut pas contribuer de manière notable à la pathogénèse des infections à B. bigemina.

* ASPECTS SYNTHETIQUES - SCHEMA PATHOGENIQUE GENERAL :

Il n'est pas inutile de noter que les Babesia spp. parasitent un tissu très particulier, le sang et dans celui-ci un certain type de cellules, les hématies : cette particularité permet à ces protozoaires à un moment ou à un autre d'être en contact directement ou par les produits de leur métabolisme avec tous les tissus et tous les systèmes biologiques de l'organisme.

De l'examen des publications, il ressort 2 éléments :

- le rôle de la parasitémie
- le rôle du système phagocytaire mononucléé (et notamment de la rate).

Les données bibliographiques qu'on peut y trouver permettent d'esquisser un schéma général de la pathogénie des babésioses dont chaque élément aura une importance inégale.

Ainsi, il semble que l'on puisse retenir le schéma de MAHONEY et ROSS 1972 (77) selon lequel, dans la pathogénie des babésioses interviendraient 4 groupes de facteurs (croissance et multiplication du parasite ; hémolyse intravasculaire ; lésions organiques consécutives à l'hypoxie et à l'anoxie ; libération de constituants de l'hôte et du parasite.)

I - La multiplication et la croissance du parasite dans les hématies.

La pénétration, la croissance et la multiplication des parasites dans l'hématie constituent sans aucun doute une série de lésions définitives. De cette manière, le protozoaire exerce sur l'érythrocyte qu'il occupe une action mécanique et spoliatrice directe ; il exerce aussi certainement une action sur le métabolisme du globule rouge qu'il perturberait.

Ces deux modes d'intervention peuvent avoir pour conséquences :

- une modification au niveau de l'hémodynamique du globule rouge parasité : ainsi, il est bien connu que les hématies parasitées s'accumulent préférentiellement dans les capillaires périphériques et des viscères : cela pourrait expliquer l'existence de signes digestifs et nerveux dans l'évolution des babésioses. Cette modification des réactions hémodynamiques des globules rouges parasités peut être liée à la mise en évidence par WRIGHT 1973 (123) de modification de la forme des érythrocytes parasités. Les perturbations de l'hémodynamique pourraient entraîner des phénomènes de stase et d'hypoxie ou d'anoxie : selon l'organe le plus touché : on pourrait avoir des troubles nerveux, des coliques...

- une destruction à l'intérieur de l'hématie d'une certaine quantité d'hémoglobine et de stroma qui sera absorbée par le protozoaire, et, ce faisant, diminuera les fonctions de l'hématie : cette hématie plus ou moins lésée sera reconnue et captée par le système phagocytaire mononucléé pour être détruite : l'hyperhémolyse extravasculaire (notamment au niveau de la rate) s'ajoutera alors à l'hyperhémolyse intravasculaire.

- enfin, le protozoaire, par sa croissance et sa multiplication peut provoquer de manière mécanique la destruction des hématies : c'est l'hyperhémolyse intravasculaire.

II - L'hyperhémolyse intravasculaire :

Cette hyperhémolyse intravasculaire peut avoir pour origines 2 mécanismes :

- une destruction des hématies consécutive à l'action mécanique du parasite qu'elles hébergent : ce mécanisme est admis depuis longtemps.

- une sensibilisation des hématies au choc osmotique : ici il pourrait s'agir d'une perturbation fonctionnelle ou structurelle des membranes : les fonctions d'échanges de la membrane érythrocytaire pourraient être paralysées ; des substances comme le fibrinogène, la bilirubine pourraient s'adsorber sur les membranes érythrocytaires et en modifier les structures ; le complément pourrait être activé de manière spécifique (autoanticorps, lysines) ou non (estérases, immuncomplexes circulants...) pour sensibiliser le globule rouge au choc osmotique (si l'activation est incomplète) ou sa lyse immédiate (si l'activation est complète).

Cette sensibilisation au choc osmotique peut concerner des hématies non parasitées.

Toutes ces atteintes structurelles ou fonctionnelles des hématies parasitées ou non font qu'elles sont reconnues par le

système phagocytaire mononucléé qui les séquestrera avant de les détruire : cette hyperhémolyse extravasculaire renforcera l'hyperhémolyse intravasculaire.

L'hyperhémolyse a un certain nombre de conséquences :

- une augmentation très importante de l'hémoglobinémie se traduisant par une hémoglobinurie.

- une anémie hémolytique très prononcée et une activation du système hématopoïétique.

- une augmentation du métabolisme des produits de l'hémolyse :

hyperbilirubinémie, (ictère), hyperazotémie, hypercréatininémie et dépôts d'hémosidérine dans différents tissus, (rate).

- la libération de produits du métabolisme du parasite (enzymes) doués ou non d'une activité antigénique.

III - La libération des constituants de l'hôte et du parasite.

Les tissus de l'hôte peuvent libérer :

- des phospholipides provenant du stroma érythrocytaire
- de l'hémoglobine et autres macromolécules (fibrine, fibrinogène...)
- des enzymes.

Le parasite peut libérer :

- des éléments de structures de nature macromoléculaire et doués d'une activité antigénique
- des enzymes (estérases, protéases...).

Les constituants du parasite peuvent s'adsorber sur les macromolécules ou sur les membranes de différentes cellules de l'hôte.

L'adsorption des constituants du parasite sur des macromolécules de l'hôte peut donner des complexes macromoléculaires qui seront normalement rapidement captés par le système phagocytaire mononucléé et détruits. Or, on sait que de tels complexes peuvent déclencher l'activation de 3 systèmes biologiques : les systèmes de la coagulation, du complément et des kinines.

Si, lors d'infections à Babesia spp. chez l'animal splénectomisé, l'existence d'une telle activation a été montrée, chez l'animal non splénectomisé, il n'est pas exclu que de tels phénomènes interviennent, mais sans doute à un niveau tellement faible qu'ils n'ont que peu de traduction clinique : ainsi, certains troubles nerveux observés dans les babésioses naturelles pourraient être liées à une hypocalcémie de consommation consécutive à une activation transitoire du système de la coagulation.

Selon WRIGHT et COLL 1979 (132), dans les infections à B. bovis, l'accumulation des masses d'érythrocytes coalescents dans les capillaires des viscères (rein...) permet une libération des protéases parasitaires qui activent le système kallicréine-kinine ou déclenchent le système de la coagulation soit directement soit par l'intermédiaire d'une action secondaire de la kallicréine : ce qui entraîne l'apparition de l'activation de la thrombine, la vasodilatation, l'hypotension et par conséquent la stase sanguine.

L'intervention du système phagocytaire mononucléé peut expliquer pourquoi les animaux non splénectomisés ne présentent pas de coagulation intravasculaire disséminée (GOODGER et WRIGHT 1977 (48), MAHONEY et GOODGER 1969 (75)).

Certains auteurs n'excluent pas l'existence plus ou moins fugace d'immun complexes circulants pouvant activer complètement ou partiellement le complément mais capables de se déposer sur les endothéliums (notamment dans la capsule de BOWMANN) (ANNABLE et WARD 1974 (2)) et intervenir dans l'apparition de glomérulonéphrites par exemple.

Théoriquement, les constituants du parasite, libres ou engagés dans des complexes macromoléculaires peuvent s'adsorber sur des éléments figurés du sang dont ils perturberaient les structures et / ou les fonctions des membranes : ils contribueraient à sensibiliser une certaine quantité d'hématies au choc osmotique ou à l'hyperhémolyse extravasculaire ; ils pourraient aussi être responsables d'une certaine thrombocytopénie transitoire.

Certains auteurs n'excluent pas que ces complexes macromoléculaires puissent susciter chez l'hôte l'élaboration d'auto anticorps (auto hémolysines...) DORCHIES 1974 (32).

D'autres pensent qu'un remaniement de la mosaïque antigénique du parasite utiliserait ces macromolécules de l'hôte.

I \ - Les lésions organiques consécutives à l'anoxie ou à l'hypoxie.

L'anémie plus ou moins intense est à l'origine d'une hypoxie qui explique la faiblesse des animaux, voire même certains signes nerveux.

Dans certains cas, à l'hypoxie liée à l'anémie, peut s'ajouter une stase dûe aux modifications des réactions hémodynamiques des hématies parasitées ou à des microthrombus ou encore à une vasodilatation.

Cette hypoxie ou cette anoxie peuvent expliquer l'existence de certains troubles nerveux : la stase sanguine au niveau des méninges peut entraîner une anoxie ou une hypoxie du tissu nerveux (encéphale, moëlle épinière) se traduisant par des signes nerveux (incoordination motrice, paralysie du train postérieur).

C - IMMUNOLOGIE DES BABESIOSES :

L'immunologie dans les babésioses a depuis longtemps intéressé les chercheurs. Son étude présente des intérêts divers : elle peut être vue sous l'angle des réactions immunopathologiques, des recherches sérologiques ou de l'état immunitaire des animaux exposés à l'infection.

L'étude des réactions sérologiques représente un domaine très vaste à peine exploré, en plein remaniement et dépasse largement le cadre de cette revue bibliographique.

Les réactions immunopathologiques susceptibles d'intervenir au cours de l'évolution des babésioses ont été évoquées au chapitre de la pathogènie.

On distingue une immunité spécifique d'une immunité non spécifique.

I - L'immunité non spécifique (ou naturelle) :

On parle d'immunité non spécifique lorsqu'un certain degré de résistance à l'égard d'un agent pathogène se manifeste chez un animal qui n'a aucun contact préalable avec les antigènes de cet agent (résistance abinitio ; J.F. BACH 1976 (7)) : cet état de résistance est lié à l'intervention de mécanismes non spécifiques (complément, cellules du système phagocytaire mononucléé) dans lesquels la rate, des facteurs génétiques et des stimulations non spécifiques du système immunitaire sont impliqués.

Ce domaine semble être encore vierge si l'on excepte les rares travaux réalisés sur les Muridés mettant en oeuvre une immunostimulation à l'aide de Mycobactérium sp. ou de Corynebactérium parvum. CLARK et COLL 1977 (19).

Contrairement à ce qui a été déjà mis en évidence pour les infections à Plasmodium spp, à Theileria spp, Trypanosoma spp, les résultats obtenus par BACHMANN et COLL 1976 (5) et 1979 (6)

semblent indiquer que la résistance naturelle des bovins à l'infection par Babesia bovis n'est pas liée au type de l'hémoglobine (A ou B) ni à la teneur en ATP des hématies.

II - L'immunité spécifique (ou acquise) :

1 - L'immunité acquise de manière passive :

L'état d'immunité dite passive est établi chez les veaux par une absorption au cours des deux premiers jours de la vie, de colostrum provenant d'une mère immunisée.

Les études de HALL 1960 et 1963 et de MAHONEY 1967 citées par ARAGON (3) mettent en évidence la possibilité d'une transmission d'un état de protection considérable par l'absorption de colostrum provenant de mères immunisées contre B. bovis.

WEISMAN et COLL 1974 (115) (116) montrent l'existence d'une transmission simultanée d'anticorps protecteurs vis à vis de B. bigemina et B. bovis de la mère au veau par la voie colostrale ; ils montrent que le taux de chacun des "anticorps" évolue indépendamment et qu'ils persistent au moins 170 jours (pour les anticorps anti B. bigemina) à 148 jours (pour les anticorps anti B. bovis).

2 - L'immunité acquise de manière active :

L'immunité acquise de manière active correspond à un état de résistance spécifique induit par une réaction à un contact préalable avec l'antigène spécifique. Dans l'immunité active, on distingue deux grands mécanismes : les mécanismes de l'immunité stérile et de l'immunité de coinfection.

a) l'immunité de coinfection (ou de prémunition) :

C'est un statut immunitaire particulier dans lequel la résistance à l'infection parasitaire est essentiellement supportée par des phénomènes cellulaires : lors d'un premier contact avec le parasite, il y a une réaction du système phagocytaire mononucléé et à la faveur de certains éléments (virulence du parasite, état immunitaire de l'hôte...), il s'établit un équilibre entre le parasite et l'hôte dans lequel la parasitémie est très basse ou nulle mais qui permet à l'hôte d'héberger et d'être en contact avec un parasite vivant ; (ce contact permet au système immunologique de l'hôte de résister à toute nouvelle infection par un parasite possédant une communauté ou une identité antigénique avec le parasite hébergé.)

Ce mécanisme est connu et possède des sanctions prophylactiques dans certaines infections bactériennes dont la tuberculose notamment.

L'étude de l'immunité de coinfection dans les babésioses a été inaugurée par les travaux de SERGENT et COLL 1924 (cités par LOHR 1972 (73)).

Depuis, elle a fait l'objet de nombreuses recherches dans le but de mettre en place des mesures prophylactiques : la virulence du parasite a beaucoup intéressé les chercheurs : cet état de prémunition peut être acquis avec :

- des souches peu virulentes qui ont été sélectionnées

- des souches normalement virulentes qui voient leur virulence freinée par l'administration à l'hôte d'agents antibabésiens dans des proportions adéquates.

L'immunité de coinfection (ou de prémunition) durera tant que l'hôte sera porteur du parasite (infection latente).

MAHONEY et ROSS 1972 (77) montrent toutefois que cet état d'équilibre entre l'hôte et le parasite n'est pas permanent car le parasite sera finalement éliminé en l'absence d'une réinfection continue, l'hôte redevenant sensible un certain temps après sa stérilisation, cet état se maintiendrait pendant deux à dix mois (LATIF et COLL 1979 (70)).

Ce concept d'immunité de coinfection a dominé pendant longtemps l'étude des phénomènes immunitaires des babésioses au point d'établir que l'immunité vis à vis des babésioses ne pourrait se maintenir que tant que le parasite serait hébergé par l'hôte. Or des travaux récents mettent en évidence l'existence d'une immunité dite stérile.

b) l'immunité stérile :

Si l'immunité de coinfection est liée essentiellement à l'intervention de processus à médiation cellulaire, l'immunité stérile est essentiellement liée à des phénomènes à médiation humorale (donc supportés par des anticorps).

Après que HALL 1960, 1963, MAHONEY 1967, WEISMAN et COLL 1974 (115) (116) aient montré l'existence d'une immunité stérile transmissible au veau par l'absorption de colostrum, d'autres travaux ont mis en évidence l'existence et l'importance de ce type d'immunité.

Cette immunité peut être acquise à la suite d'un contact de l'hôte avec :

- un parasite totalement dénué de virulence (Babesia sp tuées)

- un parasite pleinement virulent ou à virulence atténuée, ce contact étant suivi par une stérilisation spontanée (guérison) ou à l'aide d'un babesiicide puissant administré selon un certain protocole et sous une certaine posologie.

- avec un parasite dénué de virulence, souche de Babesia sp. naturellement peu virulente ou de virulence atténuée artificiellement (irradiation).

MAHONEY 1967 cité par ARAGON (3) montre qu'il est possible d'immuniser des veaux à l'aide de B. bovis tués.

BISHOP et KUTTLER 1974 (10) utilisant des B. rodhaini irradiés montrent que les rats acquièrent une résistance.

TODOROVIC et COLL 1973 (104) utilisant des parasites (B. bigemina et B. bovis) tués, concluent que l'immunité stérile joue un rôle important dans les mécanismes généraux de l'immunité acquise aux babésioses, rôle différent de celui de l'immunité de coinfection.

LOHR 1972 (73) cite des travaux non publiés montrant que l'injection à des bovins des Babesia bigemina tués ne confère pas d'immunité significative.

- avec un parasite virulent suivi d'une stérilisation.

ROY SMITH 1971 (99) montre pour B. bigemina et B. bovis que le traitement à l'imidocarb réalisé au moment de l'exposition à l'infection prévient le développement de signes cliniques tout en permettant le développement d'anticorps protecteurs antibabésiens (ceci après que CALLOW et Mc GREGOR 1970 aient montré que l'imidocarb stérilise les animaux traités lorsqu'on l'administre à des doses légèrement supérieures aux doses thérapeutiques).

CALLOW et COLL 1974 (15) (16) montrent que les bovins conservent une immunité considérable après l'élimination de B. bovis par un traitement babésiicide (imidocarb) : ils montrent que cette immunité (stérile) est établie à un haut niveau chez des animaux qui, préalablement à la stérilisation, étaient porteurs de deux souches différentes de ce parasite.

Il convient néanmoins de confronter ces résultats à d'autres observations.

Ainsi, GOLDMAN et PIPANO 1974 (40) travaillant sur des infections à B. bovis, montrent l'existence de distorsions entre

un taux d'anticoprs élevé et le degré de résistance à une inoculation d'épreuve à l'aide de parasites vivants de même espèce que celle qui aura servi à l'immunisation.

CALLOW 1968 avait attiré l'attention sur les souches utilisées et avait suggéré l'utilisation d'épreuves réalisées à l'aide de souches hétérologues pour apprécier la qualité de l'immunisation ; CALLOW et COLL 1974 (16) observent que la résistance est meilleure de ce point de vue chez les bovins qui ont éliminé spontanément leur infection que chez ceux qui ont été stérilisés à l'aide d'un agent babésiicide : selon LOHR 1972 (73), l'acquisition de cette immunité stérile nécessiterait un temps de contact minimum entre l'hôte et le protozoaire : à côté de la réponse immunitaire individuelle de l'hôte, la durée du temps de contact jouerait un rôle important dans le degré et la durée de l'établissement de l'immunité. Cet auteur montre que l'immunité stérile qui suit une prémunition avec B. bigemina se maintient pendant 6 à 12 mois.

Dans l'immunité stérile, interviennent des réactions à médiation cellulaire et des réactions à médiation humorale :

- les anticorps dans l'immunité stérile :

D'un point de vue fonctionnel, on distinguera des anticorps protecteurs (opsonines, lysines...) et des anticoprs témoins de l'infection. L'immunité stérile peut être supportée par la présence d'anticorps protecteurs dont l'efficacité peut être montrée par leur capacité à protéger passivement un animal neuf.

Toutefois, il convient de noter que si les données de l'immunologie attribuent aux anticorps une fonction de reconnaissance des antigènes et leur fixation sur ces antigènes, elles ne leur attribuent aucune capacité à neutraliser un protozoaire : pour qu'il y ait élimination du parasite, la reconnaissance du Babesia sp. par une lysine ou une opsonine préformée est suivie respectivement de l'activation du système du complément ou de l'intervention du système phagocytaire mononucléé.

- les réactions cellulaires :

L'érythrophagocytose selon MAHONEY 1972 cité par ARAGON (3) commence comme une réaction non spécifique résultant d'une augmentation du niveau général de l'activité des éléments du système phagocytaire mononucléé qui réalisent normalement l'élimination des cellules lésées : elle se déroule au niveau de la rate, du foie, de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques : c'est l'hyperhémolyse extravasculaire.

Lorsque l'infection progresse, on observe une intensification de l'activité phagocytaire et l'apparition d'une leucolymphocytose : la correspondance entre l'augmentation de l'éry-

throphagocytose et l'augmentation du taux des anticorps opsonisants évoque l'intervention de certains facteurs du complément.

En conclusion, il semblerait que l'immunité stérile dans les babésioses fasse intervenir simultanément et de manière complémentaire :

- des anticorps préformés (lysines, opsonines)
- des cellules du système phagocytaire mononucléé (principalement la rate)
- différents systèmes biologiques (principalement le système du complément).

Cela suppose que le système immunologique, le système du complément disposent de leur intégrité fonctionnelle : l'animal doit être immunologiquement compétent, disposer d'un système phagocytaire mononucléé (entier donc non splénectomisé)et un système du complément capable de fonctionner. Une de ces conditions n'est pas réalisée chez les veaux splénectomisés ce qui remet en question toute extrapolation des résultats obtenus chez des animaux splénectomisés à des sanctions pratiques sur des animaux non splénectomisés.

Ainsi, MAHONEY 1972 cité par ARAGON (3) montrant que le traitement préalable des hématies parasitées par B. bovis à l'aide d'un sérum d'adulte protégé n'enlevait pas à ces hématies leur pouvoir infectant, conclue que les anticorps ne peuvent réussir à affecter l'infectivité des parasites : l'appréciation de l'infectivité des parasites sensibilisés par des anticorps se réalisant sur des animaux splénectomisés, il est sûr que la sensibilisation des protozoaires ne pourra pas se révéler, puisqu'il manque pour son expression entière la rate dont dépend l'érythrophagocytose et qui élabore certains composants du système du complément.

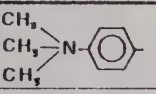
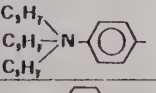
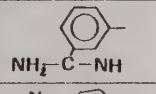
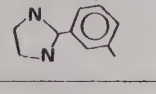
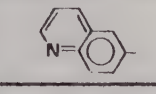
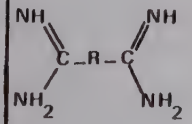
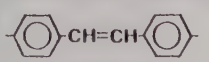
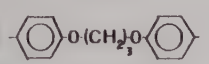
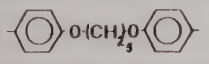
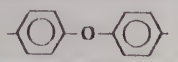
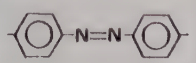
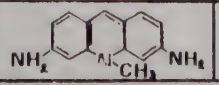
Il convient de remarquer que les différents auteurs mettent en évidence le rôle de l'âge dans l'évaluation, des états immunitaires lors de l'évolution des babésioses. (LATIF et COLL. 1979 (70)).

La connaissance des différents états immunitaires et des différents mécanismes immunologiques impliqués dans le développement des babésioses est nécessaire pour exposer le cas particulier du veau de la naissance au 8ème - 10ème mois. Connu depuis très longtemps (POUND 1897 cité par TRUEMAN et BLIGHT 1978 (109)), l'état de résistance du jeune veau plus important que celui d'animaux adultes à l'infection par les Babesia sp fut attribué initialement à une immunisation passive supportée par l'absorption de colostrum à partir d'une mère immunisée ; toutefois, le fait que cet état se maintienne, jusqu'à l'âge de 4

à 7 mois chez des veaux pouvant être issus de mères non immunisées, amène certains auteurs (LATIF et COLL 1979 (70)) à évoquer l'existence d'une immunité non spécifique chez le veau (TRUEMAN et BLIGHT 1978 (109)).

TRUEMAN et BLIGHT 1978 (109) travaillant sur des bovins infectés par B. bovis confirment que la réceptivité croît avec l'âge. Il semble toutefois que la gravité des infections à B. bigemina et à B. divergens soit plus grande chez les veaux de moins de trois mois (LATIF et COLL 1979 (70)).

TRUEMAN et BLIGHT montrent par contre que l'immunisation des animaux à la suite d'une infection se réalise de manière indépendante de l'âge.

	Dénominations communes	Dénominations chimiques	Nature du radical R	Sels utilisés	Denominations commerciales
dérivés de l'urée R_HN_CO_NH_R	hémosporidine	N,N'di(4-trimethylaminophenyl) urée		dimethosulfate	Hemosporidine
	novoplasmine	N,N'di(4 methyldipropylaminophenyl) urée		dimethosulfate	——
	amicarbalide	3,3'diamidinocarbanilide		Isethionate diisethionate	Pirodia Diampron
	imidocarb	3,3'bis(2 imidazolinyl) carbanilide		dichlorure	Imizol Dimidine Carbesia
	quinuronium	6,6'di(N-methylquinolyl) urée		dimethyl - sulfomethylate	Acaprine Anapirine Pirobos Protocidine Zothelone
diamidines 	diamidinostilbene ou stilbamidine	4,4'diamidinostilbene		——	——
	propamidine	4,4'diamidino-1,3diphenoxy propane		——	——
	pentamidine	4,4'diamidino-1,5diphenyl pentane		metasulfonate diisethionate	Lomidine
	phenamidine	4,4'diamidinodiphenylether		diisethionate	Pirvedine Pirolyse
	diminazene	4,4'diamidinodiazoaminobenzene		aceturate	Berenil Ganaseg Azidine Babesine
dérive de l'acridine	acriflavine	3,6-diamidino-10-methyl acridinium		chlorure	

PRINCIPAUX AGENTS BABESICIDES

L E T R A I T E M E N T D E S B A B E S I O S E S
D E S R U M I N A N T S D O M E S T I Q U E S

=oOo-

Le traitement des babésioses des ruminants se réalise par l'utilisation sous certaines conditions de différents moyens mis à la disposition des vétérinaires par la pharmacologie ; son étude consistera en une description des substances antibabésiales et des conditions de leur utilisation.

A - TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

* LES SUBSTANCES BABESIICIDES :

Elles sont très nombreuses et de structures chimiques très variées. Leur intérêt réside dans leur efficacité mais aussi dans leur rémanence, dans leur action toxique ou tératogène éventuelles et dans la commodité de leur conservation ou de leur utilisation courante .

Une étude rapide montre que les substances utilisées actuellement appartiennent à un nombre limité de familles chimiques.

I - Les principaux agents babésiicides : diamidines, dérivés par substitution de l'urée, dérivés de l'acridine :

1 - hémosporidine :

C'est un composé synthétisé en Union Soviétique et utilisé dans la lutte contre les babésioses ovines et bovines.

La littérature rapporte que des doses comprises entre 0,3 et 1,0 mg / kg sont hautement actives contre B. bigemina et B. ovis ; si KOLABSKI et COLL 1971 (65) montrent que des doses de 0,5 mg / kg administrées à des bovins à la période d'apparition des signes cliniques arrêtent l'évolution de la maladie et permettent le rétablissement des animaux en 8 jours, TIMOFEIEV et COLL 1975 (103) qui l'utilisent à raison de 1,7 ml d'une solution à 2 % sur un taurillon atteint de babésiose aiguë sont obligés de recourir à l'utilisation d'imidocarb. Chez le mouton, les auteurs arméniens (BARDANYAN et COLL 1976 (8)) l'utilisent avec succès semble-t-il à des fins prophylactiques mais ne précisent malheureusement pas la posologie instituée.

Elle peut être utilisée sous la forme d'une solution aqueuse à 1 ou 2 % et administrée par la voie sous cutanée.

Sur le plan de la toxicologie, si le produit est considéré comme un produit sûr lorsqu'il est utilisé aux doses thérapeutiques, (1,0 mg / kg pour les bovins, les ovins et les caprins) on peut observer une augmentation de la motricité gastrointestinale 30-45 minutes environ après l'injection. La dose létale est de 10 mg / kg pour les bovins, les ovins et les caprins.

Nous disposons de peu d'informations sur le spectre d'activité de cette substance : on la sait active dans les infections à B. bigemina et à Babesia sp. des ovins. LUCAS 1960 cité par DENNIG 1974 (28) rapporte qu'elle est inefficace dans les infections à B. divergens.

2 - novoplasmine :

C'est en 1957 que MACK en établit l'action spécifique sur les piroplasmes.

Elle possède semble-t-il un spectre d'activité assez étendu puisque selon DENNIG 1964 (28), elle aurait une action vis à vis de nombreuses hémosporidies.

Les doses utilisables sont de 0,02 mg / kg pour les bovins et de 0,04 mg / kg pour les ovins. La substance est administrée habituellement par la voie sous cutanée sous la forme d'une solution aqueuse à 1 %.

Cette substance est nocive à des doses très proches des doses thérapeutiques (0,025 à 0,04 mg / kg) : elle provoque un malaise, une faiblesse générale, des trémulations musculaires, des sueurs, des mictions fréquentes, des défécations, une tachycardie et parfois une augmentation de la pression sanguine. La dose létale (chez les chevaux) qui est de 0,05 mg / kg et est très proche de la dose thérapeutiuqe (0,01-0,02 mg / kg chez les chevaux) mérite d'être notée ici.

Ce produit semble être d'une sécurité d'emploi discutable en raison de la faible marge de sécurité qui existe entre les doses thérapeutiques et les doses toxiques.

3 - amicarbalide :

a) activité :

L'activité babésiicide est très bonne notamment pour les Babesia de grande taille (DENNIG 1974 (28)) et l'action sur les parasites est très rapide. Elle s'exerce sur B. bigemina, B. divergens et B. bovis notamment.

b) utilisation en médecine vétérinaire :

Les différents auteurs préconisent une gamme de doses très large témoignant de la marge de sécurité qu'offre cette substance. La voie intramusculaire est préconisée.

Si KOLABSKI et COLL 1971 (65) montrent que le Pirodia en solution à 20 % ne possède pas d'effets chimioprophylactiques lorsqu'ils administrent 12,5 ml (soit moins de 4 mg / kg), LI et COLL 1972 (72) notent que le Diampron à la dose de 5 mg / kg possède une activité contre les babésioses bovines : après une injection unique, les réactions thermiques disparaissent en 12-24 heures et les réactions parasitaires en 24-48 heures.

Il semble que des doses inférieures à 5 mg / kg bien que hautement efficaces vis à vis d'infections à B. bigemina par exemple, exposent en général à des rechutes après le traitement (DENNIG 1974 (28)).

De nombreux auteurs (BARNETT1965 cité par TODOROVIC et COLL 1975 (107)) montrent que l'administration d'une dose de 5 à 7,5 mg / kg permet l'installation d'une immunité de coinfection bien qu'on puisse observer quelques rechutes.

BARNETT 1965 cité par TODOROVIC et COLL 1975 (107) montre que la stérilisation des animaux se réalise avec des doses égales ou supérieures à 10 mg / kg :

- pour les infections à B. bigemina : 12,5 mg / kg et plus.

- pour les infections à B. bovis : on a des rechutes et des réactions parasitaires avec des doses de 10 mg / kg.

- B. bovis est plus résistant et la stérilisation nécessite des doses de plus de 15 mg / kg.

- B. divergens : rechutes et réactions parasitaires avec 15 mg / kg.
(DENNIG 1974 (28)).

c) toxicologie :

La littérature indique que des doses élevées (jusqu'à 40 mg / kg de diiséthionate) sont supportées par les veaux sans signes sévères d'intoxication (DENNIG 1974 (28)) si ce n'est une ataxie fugace quelques heures après le traitement.

Les accidents apparaissent seulement avec des doses supérieures à 60 mg / kg (LUCAS 1960 cité par DENNIG 1974 (28)).

Toutefois, des inflammations locales importantes apparaissent avec des doses comprises entre 5 mg / kg lorsque la subs-

tance est injectée par la voie sous cutanée.

En conclusion, l'amicarbalide semble être une substance active, très bien tolérée et permettant l'installation d'une certaine immunité (de coinfection ou stérile).

4 - imidocarb :

SCHMIDT , HIRT et FISCHER 1969 ont été les premiers à rapporter l'action de cette nouvelle série de composés (synthétisés dans les laboratoires du Dr AWANDER SA. BERNE), contre B. rodhaini ; en 1970, CALLOW et Mc GREGOR étudient l'action de l'imidocarb contre B. bovis et B. bigemina.

Cette nouvelle substance a beaucoup intéressé les chercheurs nord-américains, soviétiques, australiens et israéliens notamment.

a) présentation :

On utilise habituellement différents sels :

- chlorure
- salicylate
- propionate

qui permettent d'obtenir une solution aqueuse du produit à des concentrations de 0,5 % à 10 % en général.

b) voies d'administration et posologie :

Les voies intraveineuse, intramusculaire et sous cutanée sont utilisables : mais les voies intramusculaire ou sous cutanée sont à préférer.

La posologie chez les bovins varie selon que l'on veut donner au médicament une action stérilisante ou une action qui permette l'établissement d'une immunité de coinfection :

- la stérilisation nécessite des doses de 2-3 mg / kg (une seule injection suffit).

- l'établissement d'une immunité de coinfection nécessite une dose de 0,25 - 0,5 mg / kg (une seule injection suffit).

La posologie à utiliser chez les ovins a fait l'objet de peu de recherches mais la dose thérapeutique serait de 2 mg / kg (une seule injection suffit) ou de 1 mg / kg répétée à 24 heures d'intervalle. (TIMOFEIEV 1975 (103)).

c) activité : efficacité, rechutes, prémunition et stérilisation

L'imidocarb a une efficacité certaine dans les infections à B. bovis et à B. bigemina (CALLOW et COLL 1974 (15), ROY SMITH 1971 (99), BROW et BERGER 1970 (13), TIMOFEIEV et COLL 1975 (103)), et dûes aux Babesia sp des bovins en général.

Les auteurs soviétiques (TIMOFEIEV et COLL 1975 (103)) l'utilisent avec succès contre les babésioses ovines.

L'imidocarb est un médicament qui peut stériliser des animaux infectés et on pourrait supposer qu'un traitement aux doses de stérilisation, ne permettant pas l'établissement d'une immunité de coinfection exposerait les animaux guéris à des rechutes lorsqu'ils sont exposés aux tiques infectées.

CALLOW et COLL 1974 (15) utilisant des doses de 2 mg / kg sur des taureaux de 12 - 18 mois infectés expérimentalement avec des souches de B. bovis montrent que la stérilisation est suivie d'un degré d'immunité appréciable (en relation avec les phénomènes d'immunité stérile) qui ne permet pas l'apparition de rechutes.

Il semblerait que des doses de 1,0 mg / kg et plus n'exposent pas à des rechutes. (BROW et COLL 1970 cité par DENNIG 1974 (28)) ; mais des doses inférieures à 0,5 mg / kg (I. V.) exposent à des rechutes cliniques (DENNIG 1974 (28)).

d) remanence :

WOOD 1971 cité par TODOROVIC et COLL 1973 (105) montre que l'imidocarb possède une rémanence notable puisqu'il le rencontre à des concentrations :

. de 0,01 µg / g de tissu adipeux des bovins jusqu'à la 8ème semaine.

. de 0,03 µg / g de muscle jusqu'à la 12ème semaine.

. de 0,51 µg / g de tissu rénal de bovin adulte.

. de 0,34 µg / g de tissu hépatique de bovin adulte.

. de 2,4 µg / g de tissu hépatique de foetus bovin pendant 4 semaines.

. de 1,1 µg / g de tissu rénal de foetus bovin pendant 4 semaines.

e) toxicologie :

La toxicologie offre à décrire des réactions locales et des phénomènes plus généraux.

Des réactions locales ont été rapportées par TODOROVIC et COLL 1973 (105) à la suite de l'injection par la voie sous cutanée d'une dose de 5 à 10 mg / kg : elles se présentent sous la forme d'une tuméfaction plane pouvant atteindre des dimensions de 15 cm de diamètre qui persiste sans signe extérieur de nécrose ; ils mettent en cause l'acidité du dichlorure d'imidocarb et font remarquer (après ROBY et MAZZOLA 1972) que le dipropionate d'imidocarb ne donne pas de phénomènes d'irritation locale .

Des phénomènes d'ordre plus général ont été rapportés qui varient selon la posologie et la voie d'administration utilisées.

- la dose létale semble être de 10 mg / kg lorsqu'elle est administrée en une fois par la voie intramusculaire ou sous cutanée pour le veau.

(BROW et BERGER 1970 (13), TIMOFEIEV 1975 (103)) ; elle est de 25-35 mg / kg lorsqu'elle est administrée en 3 à 7 prises quotidiennes de 5-10 mg / kg, (BROW et BERGER 1970 (13)).

- la dose létale lorsque l'imidocarb est administré par la voie intraveineuse semble être de 3 mg / kg (TODOROVIC et COLL 1973 (105), TODOROVIC 1974 (106)).

- l'adminsitration du produit à des doses inférieures aux doses létales peut donner lieu à des phénomènes d'intolérance ou d'intoxication ;

- l'administration de l'imidocarb par la voie intraveineuse semble favoriser l'apparition de tels phénomènes puisque l'administration d'une dose de 2 à 3 mg / kg entraine l'apparition immédiate de signes d'intoxication aiguë : dyspnée, respiration abdominale, ptyalisme, larmoiement, raideur musculaire, incoordination, miction, défécation et toux avec expectorations muqueuses ou sanguinolentes (TODOROVIC et COLL 1973 (105)) ; les signes disparaissent en 12-24 heures.

- l'administration de l'imidocarb par les voies intramusculaire et sous cutanée semble être mieux tolérée ; mais à partir d'une dose de 3 mg / kg, TODOROVIC et COLL 1973 (105) et TODOROVIC 1974 (106) décrivent des signes d'intoxication, aiguë : salivation, larmoiement et hérissement du poil ; ils observent une augmentation de la température rectale de 1°C le jour du traitement mais qui se maintient pendant une semaine.

f) utilisation en médecine vétérinaire :

. La dose thérapeutique utilisable chez les bovins semble être de 2 mg / kg administrée par la voie intramusculaire ou sous cutanée.

L'utilisation de cette substance est recommandée :

. Lorsqu'il faut protéger les animaux à des moments où la vaccination peut être malaisée (gestation) ou pendant les transports (MAHONEY 1972 (77)).

. Lorsqu'il faut protéger les animaux réceptifs provenant d'une région indemne et traversant une zone infestée de tiques ; l'imidocarb protège les bovins pendant un séjour temporaire de 4 semaines dans les zones infectées et peut remplacer les opérations de prémunition à l'aide de Babesia spp virulents (TODOROVIC 1974 (106)).

. lorsque la stérilisation parasitaire des animaux est requise, lorsque, par exemple, des animaux sont exportés dans une zone indemne de Babesia spp (MAHONEY 1972 (77)).

. lorsqu'on veut voir se développer une immunité de coinfection, sans réactions sévères chez les animaux exposés aux tiques (TODOROVIC 1974 (106)) : dans ce cas, la posologie impose d'utiliser des doses inférieures aux doses minima stérilisantes.

. pour constituer une alternative à la vaccination sur des troupeaux aux premiers stades d'un accès de babésiose : l'utilisation de l'imidocarb arrêterait immédiatement les pertes et protégerait les animaux non encore infectés.

5 - quinuronium :

a) présentation

On utilise habituellement différents sels :

- salicylate
- embonate
- suraminate

en solution à 5 % en général.

b) les voies d'administration et la posologie :

La seule voie d'administration possible est la voie sous cutanée et le produit doit préférentiellement être injecté en un lieu où la résorbtion est plus lente.

La posologie recommandée varie :

° chez les bovins : 0,75 mg / kg à 1,0 mg / kg

° chez les ovins : 0,5 mg / kg à 1 mg / kg

c) activité :

efficacité, rechutes, prémunition et stérilisation.

Selon certains auteurs, le quinuronium agirait plus efficacement dans les infections dûes à des grands Babesia spp (B. bigemina) que dans les infections à B. bovis et B. divergens.

Le produit agit rapidement puisque quelques heures seulement après l'administration, on observe dans le sang des formes dégénératives des parasites et en général tous les parasites disparaissent du sang périphérique 24-48 heures après le traitement (DENNIG 1974 (28)).

Des doses de 1 mg / kg ou moins ne peuvent empêcher l'existence de rechutes parasitaires (BARNETT et COLL 1965 cités par TODOROVIC 1974 (106), LUCAS 1960, cité par DENNIG (28)).

Des doses égales ou inférieures à 0,5 mg / kg peuvent être utilisées mais elles exposent à des rechutes cliniques ; le traitement nécessite l'injection d'une autre dose.

Il ne semble pas que le quinuronium utilisé aux doses recommandées puisse stériliser les animaux infectés.

d) toxicologie :

Cette substance semble être relativement peu toxique et être supportée à des doses de 1 à 6 mg / kg renouvelables à 24 heures d'intervalle.

L'injection de quinuronium peut donner lieu à l'apparition de réactions locales sérieuses parfois même avec des doses inférieures aux doses recommandées. (DENNIG 1974 (28)).

Il convient de diluer le produit dans un volume relativement important d'eau distillé et / ou de répartir la dose en 2 ou 3 points d'injection.

Mais un certain degré de toxicité générale existe puisque CALLOW et Mc GREGOR 1969, cités par TODOROVIC et TELLEZ 1975 (107) et NEWTON et O'SULLIVAN observent des lésions rénales avec des doses répétées et à partir de 2 g sur des veaux.

Selon ASHLEY 1960 cité par DENNIG 1974 (28), la dose maximum supportable par des veaux est de 4 mg / kg.

Cette substance possède en outre une toxicité plus spécifique puisqu'elle possède une action sur le système nerveux parasympathique (elle possède des effets parasympathomimétiques) et sur la plaque motrice (elle agit à la manière de la succinyl-

choline) ; ces différentes actions apparaissent avec des doses élevées mais peuvent être observées à la suite de l'administration de faibles doses de quinuronium (DENNIG 1974 (28)) ; ainsi, chez les ovins, les doses thérapeutiques équivalent à une inhibition pouvant aller jusqu'à 40 % de l'activité cholinestérasique.

Les symptômes décrits consistent en une agitation, un halètement, de la dyspnée, une sudation, une salivation abondante, une diarrhée, des mictions abondantes, des tremblements musculaires avec parfois un collapsus pouvant précéder la mort ; mais en général, ces effets indésirables disparaissent au bout d'une heure. La description de la toxicité du quinuronium impose de ne pas l'utiliser en association avec les dérivés phénothiaziniques, les composés organophosphorés, la procaïne, les anthelminthiques ainsi qu'avec toute substance douée d'activité parasympathomimétique (inhibiteurs des cholinestérases).

Dans les cas très graves, l'antidote est représenté par l'adrénaline injectée à raison de 2,0 mg / kg par la voie sous cutanée ou intraveineuse et de gluconate de calcium.

6 - diamidinostilbene :

C'est une substance très active à des doses de 2,5 mg - 5,0 mg / kg mais la dose de 5 mg / kg est toxique.

7 - propamidine :

Cette substance est tolérée chez les bovins jusqu'à des doses de 22,5 mg / kg mais elle est toxique à des doses de 30,0 mg / kg lorsqu'on l'utilise en solution à 40 % (28).

8 - pentamidine :

Chez les bovins, le diiséthionate à la dilution de 10 % est recommandé à raison de 1 gramme administré par la voie sous cutanée ou intramusculaire en une ou deux injections. Pour le métasulfonate (lomidine), on déconseille la voie sous cutanée : chez les ovins et les bovins, il est administré à raison de 3 mg / kg ; l'injection peut être renouvelée 48 heures après.

KOLABSKI et COLL 1971 (65) montrent que le métasulfonate utilisé à raison de 0,6 - 0,7 mg / kg n'a aucun effet chimiopréventif.

PIPANO et COLL 1979 (91), utilisant le métasulfonate, montrent que la dose stérilisante est supérieure à 5 mg / kg chez les veaux splénectomisés infectés par B. bigemina mais qu'une dose unique de 0,5 à 1 mg / kg suffit pour obtenir la guérison clinique.

9 - phénamidine :

a) présentation :

On utilise l'iséthionate en solution aqueuse à 40 %.

b) voies d'administration et posologie :

On peut l'administrer par la voie sous cutanée ou intramusculaire à raison de 8 - 13,5 mg / kg chez les bovins ; l'administration de la substance peut être renouvelée.

c) activité : efficacité, rechutes, prémunition, stérilisation :

Bien que RYLEY 1957 (cité par DENNIG 1974 (28)) ne put montrer aucun effet appréciable de cette substance dans les infections à B. divergens, elle est active dans les babésioses à B. bovis et à B. bigemina (DENNIG 1974 (28)).

La phénamidine possède une action rapide puisque les parasites disparaissent du sang périphérique en 48-72 heures.

La majorité des bovins traités aux doses préconisées présente une rechute sans expression clinique mais avec une faible parasitémie 2 à 3 semaines après le traitement. La guérison est suivie par l'établissement d'un état de prémunition durable (selon BARNETT cité par TODOROVIC et TELLEZ 1975 (107)), les rechutes n'apparaissent jamais avec des doses de 8 mg - 10 mg / kg.)

Il semble que les doses thérapeutiques soient trop faibles pour aboutir à une stérilisation (DENNIG 1974 (28)).

Certains auteurs attirent l'attention sur la possibilité de l'apparition d'une chimiorésistance à la phénamidine.

d) toxicologie :

Selon RANDALL et COLL 1946 cité par DENNIG 1974 (28), la phénamidine serait dépourvue de toxicité et d'action irritante chez les bovins jusqu'à des doses de 22,5 mg / kg ; elle provoquerait des réactions locales et des phénomènes toxiques généraux à des doses de 30 mg / kg et plus.

Nombreux sont les auteurs qui attirent l'attention sur une éventuelle sensibilité particulière des animaux porteurs de lésions hépatorénales et sur d'éventuels phénomènes allergiques, de chocs toxiques sur les femelles gestantes, ou sur une possible action tératogène.

e) utilisation en médecine vétérinaire :

La phénamidine est une substance babésiicide d'emploi relativement sûr en raison de sa faible toxicité ; en raison de l'apparition possible de phénomènes allergiques ou de chocs, et de résistance du parasite à la phénamidine, elle doit être employée avec circonspection dans le traitement des babésioses cliniques en zones d'endémie et lors de la vaccination à l'aide de Babesia spp. vivants.

10 - diminazène :

a) présentation :

On utilise le diacéturate en solution aqueuse à 7 %.

b) voies d'administration, posologie :

On l'administre en l'injectant par les voies sous cutanée, intramusculaire à la dose de 3,5 mg / kg (traitement permettant l'établissement d'un état de prémunition) à 5 mg / kg (traitement stérilisant).

c) activité : efficacité, rechutes, prémunition, stérilisation :

Le diminazène semble être actif dans les infections à B. bigemina, bovis, B. divergens entre autres.

La substance possède une action rapide notamment sur les grandes espèces de Babesia spp. puisque les images de dégénérescence des parasites sont observées moins d'une heure après le traitement (DENNIG 1974 (28)). Les parasites disparaissent du sang périphérique en 24-48 heures (B. bigemina) ou en 2-4 jours (B. bovis).

Si plusieurs auteurs obtiennent de bons résultats avec des doses de 2 mg / kg, il semble que des doses inférieures exposent à des rechutes cliniques (dans les infections à B. bigemina).

Il semble que la dose minimum stérilisante et la dose thérapeutique varient selon l'espèce du parasite responsable de l'infection :

- B. bigemina : selon DENNIG 1974 (28), la stérilisation serait réalisée avec des doses de 7 - 10 mg / kg, et la prémunition avec des doses de 2 à 3,5 mg / kg.

- B. bovis et B. divergens : la prémunition est acquise après un traitement à l'aide d'une dose de 3,5 mg / kg ; la stérilisation des infections à B. bovis est acquise en général à

l'aide d'un traitement avec une dose de 7 mg / kg, complétée si nécessaire par une 2ème administration à l'aide d'une dose de 3 mg / kg (DENNIG 1974 (28)).

Selon LUCAS 1960, cité par DENNIG, la stérilisation d'infections à B. divergens ne peut être acquise avec des doses de 7 mg / kg alors que l'administration de la même dose est suivie d'un état de prémunition.

Selon PIPANO 1965, cité par DENNIG, l'administration d'une dose de 5 mg / kg ne peut stériliser les animaux mais est suivie d'un état de prémunition lors d'infections à B. bovis.

d) toxicologie :

Selon de nombreux auteurs, le diminazène administré à des doses pouvant atteindre 21 mg / kg n'occasionne aucun signe d'intoxication notable chez les bovins. Selon ces mêmes auteurs, (DENNIG 1974 (28)), les bovins tolèrent des doses de 20 mg / kg sans réaction locale notable. KOLABSKI et COLL 1971 (65) signalent des violentes réactions douloureuses lors d'infections I.M. 45 mn à 2 heures après, pouvant persister 6 à 12 jours. Ils préconisent l'utilisation de Bérénil à 10 % I.M., de pénicilline 150 000 UI pour prévenir l'oedème du tissu conjonctif sous cutané.

Des doses de 22,5 mg / kg à 25 mg / kg ne provoquent qu'une accélaration temporaire de la respiration, une bradycardie et une anorexie.

OUZAKOV et COLL 1972 (87) l'utilisant à raison de 3,5 mg / kg sur 31 000 bovins ne notent aucun avortement, ni réaction défavorable.

e) utilisation en médecine vétérinaire :

L'activité importante et modulable de la substance, sa faible toxicité, la grande marge de sécurité qu'elle offre lorsqu'on l'utilise font que le diminazène est employé dans un certain nombre de cas :

- on peut l'utiliser avantageusement pour stériliser des animaux infectés. LOHR 1972 (73), BARNETT 1965, cité par TODOROVIC 1974 (106).

- on peut l'utiliser pour traiter des animaux infectés (en zone d'endémie) chez lesquels on veut voir s'établir en état d'immunité de prémunition. TODOROVIC 1974 (106).

- on peut l'utiliser pour limiter les réactions des animaux que l'on veut vacciner à l'aide de souches vivantes de Babesia :

TODOROVIC et TELLEZ 1975 (107), l'utilisent à raison de 1,5 mg / kg pour contrôler les réactions des animaux vaccinés à l'aide de souches vivantes de B. bovis et B. bigemina sur des bovins adultes.

- on peut l'utiliser comme moyen de chimioprévention ainsi, KOLABSKI et COLL 1971 (65), KHAMIDOV 1971 (61) OUMAROV et RASSOULOV 1974 (85) préconisent l'utilisation du diminazène (3,5 mg / kg) dans un but prophylactique.

KOLABSKI et COLL montrent qu'une injection de 3,5 mg / kg par la voie intramusculaire protège les bovins pendant 10 jours.

OUZANOV et COLL 1972 (87) préconisent la mise en place d'un traitement chimioprophylactique utilisant des injections répétées à 10 jours d'intervalle de doses de 3,5 mg / kg dans les zones d'endémie.

DOUBOVI 1974 (33) montre que l'utilisation étendue du diminazène dans un but chimio préventif diminue la morbidité des bovins : son utilisation sur tous les animaux des troupeaux dans lesquels il existe des animaux en incubation préviendrait les enzooties de babésiose.

BARDANYAN et COLL 1976 (8) utilisent le diminazène en solution à 7 % à raison de 3,5 mg / kg chez les moutons dans des buts chémoprophylactiques.

En conclusion, le diminazène est un agent babésiicide sûr, excepté peut être dans les infections à B. divergens et d'utilisation relativement souple.

11 - acriflavine :

L'acriflavine fut avant l'imidocarb le médicament de choix dans les infections à B. bovis.

a) présentation :

On l'utilise en solution à 1 %, 2 %, 5 %.

b) posologie et voie d'administration :

Cette substance doit impérativement être administrée en injections intraveineuses strictes qui peuvent éventuellement être répétées 48 heures plus tard. La posologie est de : 10 -15 g pour les bovins adultes, 0,5 g pour les jeunes bovins, 0,15 g pour les veaux, les caprins et les ovins (DENNIG 1974 (28)).

c) activité : efficacité, rechutes :

L'acriflavine possède une bonne activité vis à vis de nombreuses espèces de Babesia spp. notamment les grandes espèces (B. bigemina, B. bovis, B. ovis).

Ainsi, OUMAROV et RASSOULOV 1974 (85), utilisent l'acriflavine aux doses indiquées : il leur suffit d'une seule injection pour arrêter le développement de la "piroplasmose".

d) toxicologie :

L'acriflavine colore les tissus et le lait de manière durable ; c'est en outre une substance caustique susceptible de provoquer des phlébites ou des nécroses importantes et des abcès si elle est mise accidentellement en contact avec le tissu conjonctif périveineux ou sous cutané ; de ce fait, ce produit a été avantageusement remplacé par d'autres substances babesiicides.

II - Les autres agents babésiicides :

Pour être complété, cette revue des agents babesiicides se doit de mentionner un certain nombre de substances d'intérêt inégal et discutable :

1 - 4 amino 6 (2 amino 1,6 diméthyl pyrimidinium 4 amino 2 phényl 1 méthyl quinolinium) :

On utilise le dichlorure.

Cette substance décrite pour la première fois en 1957 par RYLEY montrerait une excellente activité lorsqu'on l'administre en une seule fois par la voie sous cutanée à raison de 2 mg / kg dans les infections à B. divergens ; les veaux recevant plus de 3 mg / kg ne montreraient aucun signe d'intoxication ; les signes d'intoxication n'apparaîtraient qu'à 10 mg / kg et une dose de 20 mg / kg tue régulièrement les veaux en une heure.

2 - l'homidium :

On utilise le bromure ; c'est une substance babésiicide à la dose de 1,0 mg / kg et plus la parasitémie est lente à disparaître, même à des doses élevées et une rechute grave peut apparaître après le traitement.

3 - thiargen :

C'est un complexe de thiosulfate-argent utilisé en URSS et qui serait actif dans les babesioses bovines et ovines (DENNIG 1974 (28)).

4 - sulfantrol :

C'est une substance du groupe des sulfamides douée semble-t-il d'activité sur les agents de babésioses bovines et ovines utilisée essentiellement en URSS.

5 - néoarsphénamine :

C'est une substance chimique à activité thérapeutique polyvalente connue et utilisée depuis longtemps, la dose serait de 4,5 - 6 g par bovin et 15 mg / kg chez les ovins et devrait être administrée par la voie intraveineuse stricte ; toutefois, cette substance n'est plus utilisée dans le traitement des babésioses.

6 - 15 bis chloroquine :

On peut utiliser le biphosphate que l'on injecte par la voie intraveineuse ou intramusculaire chez les bovins à raison de 400 mg ; cette injection doit être renouvelée 24 heures après et impose de ne pas consommer le lait pendant un certain temps. Cette substance n'est actuellement pas utilisée dans la lutte contre les babésioses des ruminants domestiques.

7 - trypan bleu :

C'est l'agent babésiicide historique dont l'action se limite aux grands Babesia sp. ; il doit être injecté par la voie intraveineuse à raison de 10 mg / 100 kg chez les bovins et chez les ovins. La dose peut être répétée 24 heures plus tard.

Il s'est révélé posséder beaucoup d'inconvénients. Il colore les tissus et le lait pendant de longs mois ; il peut occasionner des nécroses, des abcès ; il peut diminuer le stockage du glycogène hépatique et finalement, il possède une action tératogène chez la souris, le lapin, le rat et le hamster, et une action cancérigène pour le rat ; ce produit n'est plus utilisé depuis longtemps.

Si la consultation de la littérature abondante consacrée aux agents babésiicides permet de constater que nous disposons de moyens efficaces et pratiques, elle se révèle décevante lorsque l'on s'intéresse aux mécanismes d'action de ces substances. Certains auteurs observent des phénomènes de résistance à la phénamidine notamment, mais aussi à la stilbamidine. Il a même été observé une réaction de résistance croisée à la stilbamidine, la propamidine et au quinuronium.

* L'UTILISATION DES AGENTS BABESIICIDES :

En partant des données de l'épidémiologie et de la pathogénie d'une part et des propriétés respectives des agents babésiicides d'autre part, on aboutit à la conclusion que le médicament importe autant que les conditions de son utilisation.

Les moyens médicaux peuvent être utilisés dans un but prophylactique ou thérapeutique :

- Dans des situations où sévit un état d'endémie, on peut utiliser des agents babésiicides sur des animaux infectés artificiellement (vaccination) ou naturellement dans des conditions telles qu'ils limitent l'accès clinique mais permettront d'assurer la prémunition des animaux.

- Dans certaines conditions, il peut être indiqué de traiter des animaux infectés de telle sorte qu'ils soient stérilisés.

- Dans certains cas, il peut être nécessaire de rendre réfractaires des animaux sensibles et indemnes en les soumettant préventivement à un traitement chimiopréventif.

1 - L'utilisation des agents babesiicides dans un but de stérilisation :

Elle est indiquée chaque fois que des zones indemnes et protégées par des dispositions sanitaires, on introduit des animaux susceptibles d'être infectés par des Babesia spp. (MAHONEY et ROSS 1972 (77)).

Le choix se porte préférentiellement sur l'imidocarb administré à des doses de 3 mg / kg en une fois chez les bovins (TIMOFEIEV et COLL 1975 (103)) par les voies sous cutanée et intramusculaire.

On peut utiliser le diminazène (5 mg / kg)chez les bovins avec une restriction, semble-t-il, lorsqu'on intervient sur des infections à B. divergens qui nécessiteraient des doses de plus de 7 mg / kg par les voies sous cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

2 - L'utilisation des agents babésiicides suivie d'une résistance de prémunition :

Dans les régions où sévissent de manière endémique des infections à Babesia spp, il peut être indiqué de limiter les accès cliniques consécutifs à une infection naturelle ou artificielle (vaccination) sans toutefois stériliser les animaux, ni les empêcher d'acquérir un état d'immunité de prémunition.

La situation classique est celle dans laquelle il existe un certain nombre d'animaux (domestiques ou non) porteurs latents, des tiques susceptibles (par leur spécificité et leur degré de contamination) de transmettre l'agent morbifique et des animaux récéptifs ; ces animaux récéptifs infectés dans certaines conditions peuvent présenter une babésiose aiguë ; leur stérilisation à l'aide d'agents babésiicides adéquats, en ferait des animaux neufs qui redeviendraient pleinement récéptifs dès que l'agent babésiicide aura été entièrement métabolisé (84 jours pour l'imidocarb) ; dans une pareille situation, le traitement rationnel consistera en l'utilisation d'une substance capable d'entraîner une guérison clinique mais non parasitologique ; ainsi se maintient un certain degré d'infection nécessaire au développement de l'immunité de coinfection ; ce traitement permet de diminuer les pertes économiques immédiates et à plus long terme.

On peut utiliser chez les bovins :

- l'imicobard (0,25 - 0,5 mg / kg IM ou SC) ou
- le bérénil (3,5 - 5,0 mg / kg IM, SC, IV)
- toutes les substances babésiicides dont on a montré l'absence de pouvoir stérilisant aux doses thérapeutiques (quinuronium, phénamidine, pentamidine, acriflavine...).

3 - La chimio prévention :

Le principe en est que des substances douées d'une activité babésiicide peuvent être administrées à des animaux avant leur contact avec l'agent parasitaire afin de prévenir la maladie.

La chimioprévention relève plutôt du domaine de la prévention que de la thérapeutique et sera étudiée dans le chapitre consacré à la prophylaxie médicale des babésioses.

B - TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUE ET ADJUVANT :

Les publications relatant des différents protocoles thérapeutiques utilisables dans la lutte contre les babesioses négligent, semble-t-il la part qui revient aux traitements symptômatique et adjuvant ; or, ils ont une certaine importance.

La pathogénie des différentes atteintes dans les babésioses nous offre un moyen de classer les moyens utilisables dans le traitement adjuvant et symptômatique.

1 - Pour lutter contre l'atteinte de l'état général, on peut utiliser :

- des toniques généraux, des vitamines (vitamine B 12 notamment)

- des tonicardiaques : la littérature vétérinaire soviétique préconise très souvent l'utilisation de caféine aux doses de 2,5 g chez les bovins et de 0,5 g chez les ovins.

2 - Pour lutter contre les atteintes hépatorénales :

On peut administrer des substances hépatoproctectrices ou intervenant dans l'uréogénèse et des diurétiques hypoazotémiants ou non.

3 - Pour lutter contre l'anémie hémolytique

S'il est inutile d'apporter du fer, il est conseillé d'administrer des vitamines (B2, B6, B12) et des oligoéléments (dont le cuivre).

On peut aussi utiliser en cours de traitement des antihistaminiques et des corticoïdes pour prévenir les chocs concécutifs à une lyse brutale des parasites sous l'action des agents babésiicides, pour éviter les phénomènes allergiques ou pour neutraliser les mécanismes initiateurs de la coagulation intravasculaire ; il est bien entendu que les corticoïdes ne sauraient être indiqués que lors de traitements stérilisants à un moment où le système immunitaire des animaux n'est pas sollicité pour développer une immunité de coinfection.

L A P R O P H Y L A X I E D E S B A B E S I O S E S
D E S R U M I N A N T S D O M E S T I Q U E S

-oOo-

La prophylaxie des babésioses des ruminants est indiquée dans les cas où il est souhaitable ou nécessaire de prévenir chez un animal ou un groupe d'animaux l'apparition des signes cliniques de la maladie. Elle fait intervenir des mesures médicales (vaccinations, chémoprévention) et des mesures sanitaires (lutte contre les ixodidés, sélection de souches de ruminants domestiques génétiquement plus résistantes aux tiques et / ou à l'infection par les Babesia spp...)

A - PROPHYLAXIE MEDICALE

I - Les moyens

La prophylaxie médicale des babésioses des ruminants domestiques utilise des produits biologiques (les vaccins) et des substances babésiicides.

1 - Les vaccins :

Les vaccins peuvent être constitués par des parasites pleinement virulents, des parasites à virulence atténuée ou des parasites tués.

a) les vaccins pleinement virulents :

Ils sont représentés par des souches de Babesia spp. virulentes capables donc de déclencher un accès de babésiose-maladie sur les animaux réceptifs ; cette souche est choisie en tenant compte de l'étroite spécificité antigénique des parasites.

b) les vaccins atténués :

Les parasites vivants qui serviront de vaccin appartiennent à une souche de Babesia spp peu virulente isolée à l'occasion d'une infection naturelle bénigne et maintenue en l'état par un certain nombre de passages sur des animaux qui en resteront porteurs ; ces vaccins sont peu utilisés en raison des contraintes qu'imposent leur isolement et leur entretien ; en outre, ces souches, après un certain nombre de passages sur des animaux pour les entretenir, perdent leur virulence résiduelle et leur antigénicité (CALLOW et COLL 1979 (18)).

On peut aussi utiliser des parasites artificiellement atténués par un certain nombre de passages sur des animaux splénectomisés ou non (CALLOW et COLL 1979 (18)) ou par irradiation (PURNELL et COLL 1978 (94)).

c) les vaccins tués :

Les vaccins tués le sont en général par irradiation ou exposition à des ondes ultrasonores.

2 - Les agents chimioprophylactiques :

De nombreux auteurs montrent que des substances douées d'une activité babésiicide peuvent être administrées avant le contact de l'animal récéptif avec l'agent parasitaire dans le but de prévenir l'apparition des signes cliniques de la maladie.

II - La mise en oeuvre de la prophylaxie médicale :

1 - les vaccinations :

a) les modalités :

Les vaccins tués n'étant pas utilisés en pratique, nous ne parlerons que de l'utilisation de vaccins pleinement virulents ou atténués.

A partir d'animaux porteurs (généralement splénectomisés de manière à présenter une parasitémie appréciable), on peut transmettre ces parasites virulents en suivant 2 modalités :

- à la seringue : après un prélèvement on injecte 20 ml de sang parasité par la voie intraveineuse à l'animal que l'on souhaite vacciner.

- avec des tiques infectées : prélevées sur des animaux porteurs et disposées sur les animaux que l'on souhaite vacciner.

Le grand principe de la vaccination est qu'il faut utiliser une souche de Babesia sp antigéniquement la plus proche possible sinon identique à la souche de Babesia sp. identifiée comme responsable dans une zone géographique déterminée de la babésiose-maladie.

De manière à limiter les réactions suivant habituellement l'inoculation de vaccin, il est généralement indiqué d'instituer une couverture chimio thérapeutique faisant appel à des substances et à des posologies non stérilisantes.

Ainsi, NEWTON et O'SULLIVAN cités par TODOROVIC et TELLEZ 1975 (107) montrent que le quinuronium 5,5' méthylène bis salicylate en suspension à 20 % dans l'huile d'arachide injecté par la voie sous cutanée à raison de 1 g limite les signes cliniques post vaccinaux avec des B. bovis virulentes chez le veau.

Les médicaments sont administrés selon des chronologies variées mais dont il convient de tenir compte pour obtenir une bonne protection post vaccinale ainsi que l'ont montré PIPANO et COLL 1970 (89), 1979 (90) respectivement pour l'amicarbalide lors de vaccinations avec B. bovis puis la pentamidine avec B. bigemina.

- un traitement précoce prévient l'établissement d'une immunité de coinfection

- l'administration au 5-8ème jour suivant l'inoculation de vaccin rendra l'animal plus résistant : si la durée de l'incubation augmente, la durée et la sévérité de la maladie ne varient pas mais les animaux survivent à l'infection sans traitement.

- les animaux qui reçoivent le médicament au 9ème jour ne présentent plus la maladie aiguë et deviennent résistants à toute inoculation d'épreuve.

Il convient de rapporter le protocole original mis en oeuvre par OUZAKOV et COLL 1972 (87) : l'animal donneur de vaccin reçoit une dose de diminazène une heure avant le prélèvement du sang-vaccin qui sera injecté à l'animal à vacciner ; 4 à 5 jours après l'inoculation, ils injectent 3,5 mg / kg de diminazène par la voie sous cutanée à l'animal vacciné : ces auteurs concluent à une grande efficacité de leur méthode.

Les vaccins constitués par des parasites vivants dont la virulence a été atténuée par irradiation semblent constituer un champ de recherche intéressant.

Ainsi, PURNELL et COLL 1978 (94) et LEWIS et COLL 1979 (71) utilisant respectivement des B. major et des B. divergens atténués par irradiation au Co 60, montrent que les vaccins irradiés à 24 ou 28 krads (pour B. major) ou jusqu'à 32 krads pour B. divergens) confèrent une immunité appréciable, alors que des vaccins irradiés avec des doses supérieures étaient dénués de cette capacité.

En accord avec les travaux d'IRVIN et COLL 1979 (56) qui mettent en évidence la diminution progressive du métabolisme des Babesia spp. en relation avec l'intensité de l'irradiation, PURNELL et COLL concluent que l'immunité conférée est d'autant meilleure que le parasite aura été moins lésé dans sa vitalité : l'irradiation doit empêcher ou limiter la division du parasite sans détruire un nombre trop important d'unités parasitaires.

S'il est admis que la vaccination confère une immunité satisfaisante, la durée pendant laquelle elle se maintient semble être variable.

EMERSON et COLL 1976 (36) observant que les accès de babésiose réapparaissent 22 - 42 mois après la vaccination, recommandent de pratiquer 2 inoculations de vaccins à 6 mois d'intervalle au cours de la première année ; ils recommandent une vaccination ultérieure si après une longue période, il apparaît des signes évoquant une déficience de la réponse immunitaire.

Le développement des vaccinations fait apparaître ici et là un certain nombre de troubles liés au fait que le vaccin est constituée d'hématies parasitées.

Ainsi, LANGFORD 1971 (68) observe des mortalités néonatales dans un troupeau subissant des vaccinations régulières contre les babésioses dont l'origine est une iso-immunisation des mères par des antigènes de groupe portés par les hématies du sang-vaccin et une transmission des anticorps (hémolysines) supportant cette iso-immunisation par le colostrum ; l'incidence élevée de la maladie hémolytique dans les deux premières années est liée aux vaccinations subies régulièrement tous les 4 mois : l'incidence de cette maladie est réduite mais non annulée par la détection des vaches à haut risque, en restreignant l'administration de colostrum et en supprimant les vaccinations lors des 3 derniers mois de gestation.

DIMMOCK 1973 (30) observe aussi des cas d'isoimmunisation avec production d'anticorps de groupes sanguins chez les bovins après utilisation de sang vaccin contre B. bovis ; elle met l'accent sur l'importance de ce phénomène en relation avec la maladie hémolytique du nouveau-né.

b) les indications, les résultats :

Les vaccinations peuvent être indiquées principalement lorsque l'on introduit des animaux récéptifs dans des zones infectées ; ces animaux peuvent provenir de zones indemnes ou de zones infectées par d'autres espèces ou même d'autres souches de la même espèce de Babesia sp. en raison de l'absence de réactions croisées dans l'établissement de l'immunité de coinfection.

Les auteurs intéressés par les problèmes des vaccinations contre les babésioses relèvent quelques rares échecs qu'ils attribuent à une rare défaillance dans l'immunogénicité. On a un degré d'infectivité trop réduit de la souche de vaccin utilisée; ces auteurs concluent que l'immunité de coinfection suivant la vaccination est satisfaisante, qu'elle soit induite à la seringue ou à l'aide de tiques infectées.

2 - la chimioprévention :

a) les modalités :

La chimioprévention fait appel à des substances babésiicides variées qui doivent posséder une action prolongée dans le temps : on utilise surtout :

- l'imidocarb à des doses de 2 mg / kg chez les bovins et les ovins ; il protège pendant 33 jours contre les infections à B. bovis et 12 semaines contre les infections à B. bigemina.

- le diminazène à des doses de 5 mg / kg qui rend les veaux résistants pendant 68 jours (28).

Une dose de 3,5 mg / kg protègerait les bovins pendant 10 jours.

DOUBOVI 1974 (33) KHAMIDOV 1971 (61) KOLABSKI et COLL 1971 (65), OUMAROV et RASSOULOV 1974 (85), OUZAKOV et RASSOULOV 1974 (87), préconisent son utilisation chez les bovins à raison d'une injection tous les 10 jours à des fins chémoprophylactiques.

BARDANYAN 1976 (8) préconise son utilisation à des fins chémoprophylactiques chez les ovins à raison de 3,5 mg / kg.

b) les indications :

La chimioprévention des babésioses est indiquée dans 2 situations sur les animaux réceptifs qui risquent d'être exposés à l'infection :

• lorsque la vaccination est contre indiquée ou malaisée (gestation, transports...)

• lorsque l'animal doit faire un séjour temporaire dans une zone infectée, MAHONEY 1972 (77), TODOROVIC 1974 (106, et que la vaccination n'est pas nécessaire.

B - LA PROPHYLAXIE SANITAIRE

La prophylaxie sanitaire se propose d'intervenir dans le cycle biologique du parasite de manière à empêcher la transmission d'un animal porteur à un ruminant domestique réceptif ; elle pourrait théoriquement être réalisée en éliminant les porteurs et en empêchant l'inoculation du parasite par les tiques ; l'élimination des porteurs semble être extrêmement malaisée et ce d'autant plus qu'il est extrêmement difficile avec les techniques actuellement disponibles de mettre en évidence de façon nette tous les états de portage ; de ce fait, l'essentiel des

mesures de prophylaxie sanitaire envisageables consiste en une lutte contre l'infestation des ruminants domestiques par les tiques.

La lutte contre les tiques peut se réaliser sur les ruminants domestiques et / ou dans le milieu extérieur.

I - La lutte contre les tiques sur les ruminants :

Les mesures mises en oeuvre pour contrôler l'infestation des ruminants par les tiques consistent en un certain nombre de suggestions d'ordre zootechnique et en l'utilisation d'agents acaricides puissants.

1- les suggestions zootechniques.

LUSH 1920, TAVADOVSKI 1934, VILLAREN 1941, BOUSMA 1944, KELLEY 1932 montrent que certains bovins sont plus résistants que d'autres à l'infestation par Boophilus microplus.

L'existence de souches de zébus plus résistantes que d'autres a été exploitée en Australie pour le contrôle de l'infestation mais peu de choses ont été faites pour étendre l'usage de souches résistantes de bovins par des croisements avec les zébus par exemple.

KELLEY montre que les zébus complètement résistants à l'infestation par les tiques, transmettent ce caractère à leur descendance.

HEWETSON 1972 (53) et TAHORI 1979 (101) pensent qu'il faut encourager la sélection de bovins résistants aux tiques, et suggèrent l'intervention de services publics ou scientifiques bien centralisés capables de la réaliser de manière rationnelle.

2 - les acaricides :

a) les acaricides organochlorées sont nombreux :

- le dichlorodiphényltrichloreméthylméthane (DDT)
- l'hexachlorocyclohexane (HCH)
- le lindane
- l'hexachloroepoxyoctahydrodièneméthylènenaphtalène (HEOD)
- l'hexachlorhexahydrodiènedométhylène (HHDN)

etc...

b) les acaricides organophosphorés :

- le naphtolophos
- le dichlorvos
- l'haloxon
- le trichlorfon = chlorophos
- le parathion
- le diazinon
- le coumaphos
- le malathion...

Le diazinon, le malathion, le trichlorfon sont peu utilisés en raison de leur faible remanence.

3 - l'utilisation des agents acaricides :

Un bon agent acaricide doit être très actif sur les tiques même à de faibles concentrations ; être le moins nocif possible à l'égard des ruminants, posséder une grande rémanence, et lors de son utilisation ne pas contrevenir aux prescriptions légales ou réglementaires en vigueur, être d'une utilisation commode et d'un coût raisonnable ; son utilisation ne doit en outre, pas susciter l'apparition de chimiorésistances chez les tiques.

Les acaricides organophosphorés ou organochlorés peuvent être utilisés en pulvérisations sur les animaux ou en bains.

OUMAROV 1976 (86) montre que le dicresyl à 7 % et le chlorophos (= trichlorfon) à 7 % agissent efficacement contre Boophilus calcaratus, Hyalomma scupense, H. otophila, Rhipicephalus bursa ; les propriétés acaricides du traitement persistent sur le revêtement cutané pendant 13 jours, pour les solutions de dicresyl et de 14 jours pour le chlorophos (= trichlorfon).

BARDANYAN et COLL 1976 (8) utilisent sur les ovins en Arménie soviétique des solutions de chlorophos (= trichlorfon) à 1 % par aspersion à raison de 2 à 4 litres par animal ; ils n'observent plus de tiques sur les animaux pendant 12 -15 jours.

OUZAKOV et COLL 1972 (87) essaient différents produits acaricides et concluent que les plus efficaces sont :

- le chlorophos (= trichlorfon) en solution à 1 %
- le trichlormétaphos 3 en suspension à 1 %
- le phtalophos en émulsion à 0,25 % et en suspension à 1%

- l'éther dicresylique à 0,7 %

- le diazinon à 0,1 %

Selon PATARROYO et COSTA 1980 (88), le dicrotophos et le fention seraient plus efficaces que le coumaphos et le chlorpyrifon.

OUMAROV 1976 (86) sur les bovins avec le dicresyl à 7 % et le chlorophos (= trichlorfon) à 7 % et BARDANYAN sur les ovins avec le chlorophos (= trichlorfon) à 1 % ne mettent pas en évidence d'effets secondaires.

4 - les chimiorésistances :

De nombreux auteurs ont rapporté l'existence d'une résistance acquise par les tiques aux acaricides : ZIV 1979 (133), TAHORI 1979 (101), POLIAKOV et SMIRNOVA 1976 (92), étudient les mécanismes de la résistance aux acaricides chez les tiques ; en utilisant du chlorophos (= trichlorfon) à 87 % et 97 % et du Sevine (= sabadinine) à 85 % sur 7 générations de tiques, ils constatent une augmentation de la DL 50 chez Rh. bursa, Rh. asiaticum et Hyalomma anatolicum.

En étudiant au niveau histochimique les mécanismes de la résistance, ils observent un certain nombre de modifications:

- au niveau du premier ganglion et des glandes salivaires des tiques résistantes, la succinyldéshydrogénase possède une activité beaucoup plus importante.

- chez les tiques résistantes, l'acétylcholinestérase possède un niveau d'activité plus réduit dans les organes et tissus : en particulier l'activité de l'acétylcholinestérase diminue de 20 à 30 % chez les individus de la 5ème génération de Rh. bursa résistant au chlorophos et chez les individus de la 4ème génération de H. asiaticum résistant au Sevine.

- le système nerveux des tiques résistantes acquiert une diminution de sensibilité à l'égard des agents acaricides.

- la cuticule joue un rôle dans le développement de la résistance aux agents acaricides.

POLIAKOV et SMIRNOVA établissent que si l'épaisseur de la cuticule reste la même, la quantité des substances cérolipidiques qui s'y accumulent est de 2 à 3 fois supérieure à la quantité contenue dans la cuticule des tiques sensibles aux acaricides ; ces auteurs pensent que ces cires dans l'épicuticule notamment fixent une certaine quantité d'acaricide qui n'ira pas agir sur les autres tissus de la tique.

Dans sa revue de la question, TAHORI 1979, note que si les phénomènes de résistance des tiques aux acaricides organochlorés sont lents à apparaître (ZIV 1979), les phénomènes de résistance aux substances organophosphorées ont été signalés dès les années 1958-1960 pour le dioxathion, le coumaphos, le carbophenothion et l'ethion simultanément en différentes régions du monde.

Selon lui, ces phénomènes de résistance seraient liés à l'intervention de 4 sortes de facteurs :

- une diminution de l'absorption de la substance à travers la cuticule de la tique.
- une augmentation de la fixation et / ou de l'élimination de l'acaricide non métabolisé.
- une diminution de la sensibilité de l'acétylcholinestérase à être inhibée par l'acaricide.
- un accroissement de l'activité de détoxication enzymatique dans l'organisme de la tique.

En conclusion, l'utilisation d'agents acaricides sur les ruminants domestiques doit tenir compte d'un certain nombre de contraintes majeures :

- l'activité acaricide in vivo et les chimiorésistances.
- la toxicité aiguë sur les ruminants domestiques.
- la rémanence et la toxicité chronique sur les ruminants domestiques.
- les conditions pratiques d'utilisation et de conservation de ces substances.
- le cadre législatif et réglementaire concernant l'acquisition, la détention, et l'utilisation de ces substances.
- les coûts d'utilisation comparés aux estimations des pertes ainsi évitées.

II - La lutte contre les tiques dans le milieu extérieur :

On peut théoriquement envisager un contrôle du degré d'infestation des ruminants domestiques en limitant le nombre des tiques (imago, et formes immatures) présentes dans le milieu extérieur ; les interventions préconisées semblent très malaisées à mettre en oeuvre sur une grande échelle en raison des actions

en retour imprévisibles qui seraient consécutives à des modifications des équilibres écologiques établis.

1 - les modifications des conditions microclimatiques :

Les modifications des conditions microclimatiques, favorables au développement des tiques ont été préconisées sous la forme d'un débroussaillage des pâturages, d'une destruction des haies vives... : on détruirait ainsi simultanément un grand nombre de tiques et de petits animaux pouvant servir d'hôtes intermédiaires ; ces modifications brutales, aveugles et peu sélectives risquent de perturber l'équilibre d'une région et méritent une attention circonspecte.

2 - les destructions d'hôtes intermédiaires potentiels :

Les hôtes intermédiaires des tiques peuvent être des petits animaux poïkylothermes (Muridés sauvages...) ou homéothermes (reptiles...) qui occupent des niches écologiques dont on ne saurait les déloger sans provoquer de déséquilibre notable.

3 - les épandages de substances acaricides :

Les mesures prévoyant les épandages d'agents acaricides sur les sols sont à considérer plus sérieusement car elles semblent moins aveugles et plus sélectives.

Ainsi, KHAMIDOV 1971 (61) préconise l'épandage pendant la période d'activité des tiques d'une solution aqueuse de chlorophos (= trichlorfon) à 1 % sur les emplacements de repos et de pâturage.

A partir de toutes ces données, toutes une série de mesures combinant plusieurs moyens peut être envisagée. Ainsi, BERDYEV 1976 (9) préconise un système de lutte contre les tiques alliant des modifications des biotopes et l'épandage d'acaricides.

En conclusion, la lutte contre les tiques se réalise principalement sur les ruminants domestiques infestés au moment de l'activité des tiques ; la lutte contre les tiques dans le milieu extérieur est délaissée en raison des difficultés et des aléas de sa mise en oeuvre.

La lutte contre les ixodidés fait appel à des substances acaricides actives douées d'une certaine rémanence, de préférence peu toxiques aux doses utilisées et dont le métabolisme permet une élimination complète des muscles et des produits consommables issus de ces animaux.

C O N C L U S I O N

-oOo-

Pour lutter contre les babésioses des ruminants domestiques, les vétérinaires disposent de moyens nombreux et puissants. Dans la mise en oeuvre d'un plan de lutte, notamment en zone d'endémie, les modalités d'utilisation importent autant que les moyens eux-mêmes.

Les conditions de mise en oeuvre de tels moyens sont déterminées par un contexte épidémiologique qui est nécessairement propre à une région.

Les auteurs travaillant dans les régions d'enzootie d'Australie, des républiques méridionales d'Union Soviétique, d'Israël ou d'Amérique du Sud replacent la lutte contre les babésioses dans un contexte de lutte contre les maladies hémoparasitaires à protozoaires majeures car chaque intervention thérapeutique et/ou prophylactique sur les animaux représente un certain coût et il n'est pas rationnel d'établir et de réaliser des plans de lutte séparés contre les babésioses, les theilérioses et l'anaplasmose des ruminants domestiques.

Vu : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Professeur DORCHIES

Vu : Le Directeur de l'Ecole
Vétérinaire

Professeur R. [illegible]TIE

Vu : Le Président de la Thèse

Professeur LARROUY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le [illegible]
P/ LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
ET PAR DELEGATION, LE VICE-PRESIDEN

Professeur L. [illegible]RENG

B I B L I O G R A P H I E

-o-o-o-o-o-o-

1 - ADAMS L.G. and TODOROVIC R.A.- The chemotherapeutic. Efficacy of Imidocarb. Dihydrochloride on Concurrent Bovine Anaplasmosis and Babesiosis.
I- The effects of a single Treatment
II-The effects of Multiple Treatments.
*Trop. Anim. Hlth. Prod.*1974, 6, 79-84.

2 - ANNABLE C.R. and WARD P.A. : Immunopathology of the renal complications of babesiosis. *The J. of Immunology* 1974, 112,1, 1-8.

3 - ARAGON R.S.- Bovine Babesiosis ; A review. *The Vet. Bulletin* 1976, 46, 12, 903-907.

4 - ATWELL R.B.- Prenatal Babesia bigemina infections in cattle. *Austr. Vet. J.*, 1975, 51, 539.

5 - BACHMANN A.W., JOHNSTON L.A.Y., JONES P.N., CAMPBELL R.S.P.- Erythrocyte Adenosine Triphosphate Levels in Cattle Infected with Babesia argentina.*Tropenmed Parasit.* 1976, 27, 372-376.

6 - BACHMANN A.W., CAMBELL R.S.F., JOHNSTON L.A.Y., YELLOWLESS D.- Bovine Haemoglobin Types and their possible relationship to resistance to babesiosis : an experimental study ; *Tropenmed Parasit.* 1977, 28, 361-366.

7 - BACH J.F.- Immunologie. *Flammarion, Ed.*, Paris 1976.

8 - BARDANIAN V., MAROUTIAN E., PETROSSIAN K.- Essai de lutte contre les piroplasmidoses ovines. *Veterinarya* 1976, 1,6,58.

9 - BERDYEV A.- Bases écologiques de lutte contre les tiques. *Veterinarya*, 1976, 2, 7, 71-74.

10- BISHOP J.P., KUTTLER K.L.- Infectivity and Immunogenicity of Irradiated babesia rodhaini. *J. Protozool.* 1974, 21, 5 758-760.

11- BROCKLESBY D.W., HARNESS E., SELWOOD S.- The effect of age on the natural immunity of cattle to Babesia divergens. *Res. Vet. Sci.* 1971, 12, 15-17.

12- BROCKLESBY D.W., HARRADINE D.L., YOUNG E.R.- Babesia major in Britain : cross immunity trials with Babesia divergens in splenectomised calves. *Res. Vet. Sci.* 1976, 21, 300-302.

13 - BROW C.G., BERGER J.- Chemotherapy of experimental Babesia bigemina infections with imidocarb dihydrochloride. *Trop. Anim. Hlth Prod.* 1970, 2, 196-206.

14 - CALLOW L.L., PEPPER P.M.- Measurement of and correlations between fever changes in the packed cell volume and parasitaemia in the evaluation of the susceptibility of cattle to infection with Babesia argentina. *Austr. Vet. J.* 1974, 50, 1-5.

15 - CALLOW L.L., Mc GREGOR W.,PARKER R.J., DALGLIESH R.J.- The immunity of cattle to Babesia argentina after drug sterilisation of infections of varying duration. *Austr. Vet. J.*, 1974, 50,6-11.

16 - CALLOW L.L., Mc GREGOR W., PARKER R.J., DALGLIESH R.J.- Immunity of cattle to Babesia bigemina following its elimination from the host with observations on antibody levels detected by the indirect fluorescent antibody test. *Austr. Vet. J.* 1974, 50, 12-15.

17 - CALLOW L.L.- Tick borne livestock diseases and their vectors 3. Australian methods of vaccination against anaplasmosis and babesiosis. *World Anim. Review* 1976, 18, 9-15.

18 - CALLOW L.L., MELLORS L.T., Mc GREGOR W.- Reduction in virulence of Babesia bovis due to rapid passage in splenectomized cattle. *Int. J. Parasit.* 1979, 9, (4), 333-338.

19 - CLARK I.A., COX F.G., ALLISON A.C.- Protection of mice against Babesia sp. with killed Corynebacterium parvum. *Parasitology* 1977, 74 (1), 9-18.

20 - CHAPMAN W.E., WARD P.E.- Babesia rodhaini : requierement of complement for penetration of human Erythrocytes. *Science U.S.A.* 1977, 196, 4285, 67-70.

21 - CHIODINI P.L.- In vivo culture of Babesia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1973, 67, 1, 27-28.

22 - CURNOW J.A.- Studies on antigenic changes and strain differences in Babesia argentina infections. *Austr. Vet. J.* 1973, 49, 279-283.

23 - DALGLIESH R.J. and DIMMOCK C.K.- Babesia argentina : disseminated intravascular coagulation in acute infections in splenectomized calves. *Expl. Parasitology*, 1976, 40,1, 124-131.

24 - DALGLIESH R.J., DIMMOCK C.K., HILL M.W.M., MELLORS L.T.- The protamine sulfate test as a screening test for intravascular coagulation in experimental Babesia bovis infections. *Res. Vet. Sci.* 1977, 23, 105-108.

25 - DALGLIESH R.J., STEWARD N.P.- Tolerance to imidocarb induced experimentally in tick transmitted Babesia argentina. *Austr. Vet. J.*, 1977, 53, 4; 176-180.

26 - DALGLIESH R.J., STEWART N.P., CALLOW L.L.- Transmission of Babesia bigemina by transfer of Adult Male Boophilus microplus. *Austr. Vet. J.* 1978, 54, 4, 205-206.

27- DALGLIESH R.J., STEWART N.P.- The extraction of infective Babesia bovis from tick eggs and B. bigemina from Unfed Larval Ticks. *Austr. Vet. J.*, 1978, 54, 9, 453-454.

28 - DENNIG K.K.- Chemotherapy of protozoal tick borne diseases *Bull. Off. Int. Epiz.* 1974, 81, (1-2), 103-121.

29 - DIAKONOV L.P.- Ultrastructure de Babesia ovis dans les érythrocytes du mouton. *Veterinarya* 1976, 1,2, 63-67.

30- DIMMOCK C.K.- Blood Group. Antibody production in cattle by a vaccine against Babesia argentina. *Res. Vet. Sci.* 1973, 15, 305-309.

31- DOLAN D.T.- Thrombocytopenia in experimental babesiasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1974, 68, 4, 274.

32- DORCHIES Ph.- Les phénomènes immunitaires dans la piroplasmose du chien. *Animal de compagnie.* 1974, 2, 177-182.

33- DOUBOVYI S.Z.- La chimiophophylaxie des piroplasmidoses à l'aide de l'azidine. *Veterinarya* 1974, 7, 67-68.

34- DOUBOVYI S.Z., LAZARIDI A.V., BIBIKOV G.I., ZAITSEV P.F.- La chemoprophylaxie de la babesiose à l'aide de dimidine. *Veterinarya* 1977, 3, 71-72.

35 - DOWSETT K.F., DIMMOCK C.K., HILL M.W.M.- Hoemolytic desease in New Born Calves. *Austr. Vet. J.* 1978, 54, 2, 65-67.

36 - EMMERSON F.R., KNOTT S.G., CALLOW D.A.E., CALLOW L.L.- Vaccination against Babesia argentina in 5 beef herds in South Eastern Queens land. *Austr. Vet. J.*, 1976, 52, 451-454.

37 - ERMOUCHKEVITCH V.I.- Essai de lutte contre les piroplasmes des bovins. *Veterinarya* 1972, 11, 71-72.

38 - EUZEBY J.A.- Les babésioses des bovins. *Rev. Med. Vet.* 1979, 130, 5, 685-712.

39 - GOLDMAN M., ROSENBERG A.S.- Serological comparison of antisera directed against the small Babesia of cattle. *The J. Protozool.* 1972, 19, supplément 53.

40 - GOLDMAN M., PIPANO E.- Serological response in field cattle immunised against Babesia berbera. *Trop. Med. Hlth. Prod.* 1974, 6, 123-127.

41 - GOLDMAN M., BUKOVSKY E.- Extraction and Preliminary use for diagnosis of soluble precipitating antigen from Babesia bigemina. *The J. Protozool.* 1975, 22, (2), 262-264.

42 - GONZALEZ E.F., TODOROVIC R.A., THOMPSON K.- Immunization against anaplasmosis and babesiosis. Part.I. : evaluation of immunization using minimum. *Tropenmed. und Parasitologie* 1977, 27, 4, 429-437.

43 - GOODGER B.V.- Babesia argentina : Intraerythrocytic location of babesial antigen extracted from parasite suspensions. *Int. J. for Parasit.* 1973, 3, 387-391.

44 - GOODGER B.V.- A cold precipitable fibrinogen complex in the plasma of cattle dying from infection with Babesia argentina. *Z. für Parasitenk* 1975, 48, 1-7.

45 - GOODGER B.V.- Babesia argentina : studies on the nature of an antigen associated with infection. *Int. J. for Parasit.* 1976, 6, 213-216.

46 - GOODGER B.V.- Babesia argentina : observations on the immunogenicity to the cryofibrinogen complexe. *Z. für Parasitenk.* 1977, 53, 1, 47-52.

47 - GOODGER B.V., WRIGHT IG.- Acute Babesia bigemina infection : changes in fibrinogen catabolism. *Z. Parasitenk*, 1977, 53, 53-61.

48 - GOODGER B.V., WRIGHT I.G.- Babesia bovis (argentina) : observations of coagulation parameter, fibrinogen catabolism and fibrinolysis in intact and splenectomized calves. *Z. für Parasitenk.* 1977, 54, 9-27.

49 - GOODGER B.V., WRIGHT I.G., MAHONEY D.F., Mc KENNA R.V.- Babesia bovis (argentina) : components of the cryofibrinogen complex and their contribution to pathophysiology of infection in splenectomized calves. *Z. Parasitenk* , 1978, 58, 1, 3-15.

50 - GOODGER B.V.- Babesia bovis (argentina) : changes in erythrocytic and associated proteins during acute infections of splenectomized and intact calves. *Z. für Parasitenk* 1978, 55, 1, 1-8.

51 - GRASSE P.P.- Les protozoaires dans le Traité de Zoologie t.I & II. *Masson Ed.*, Paris, 1952.

52 - HARMEYER.- Isolierung Differenzierung und analytische Ergebnisse der Protozoenfauna du Ziege. *These Med. Vet. Hanovre* 1963.

53 - HEWETSON R.W.- The Inheritance of Resistance by Cattle to Cattle Tick. *Austr. Vet. J.*, 1972, 48, 299-303.

54 - IRVIN A.D., YOUNG E.R.- Possible in vitro test for screening drugs for activity against Babesia and other blood Protozoa. *Nature U.K.*, 1977, 269, 5627, 407-409.

55 - IRVIN A.D., YOUNG E.R.- Comparison of effect of drugs on Babesia in vitro and Babesia in vivo. *Res. in Vet. Sci.* 1978, 25, 2, 211-215.

56 - IRVIN A.D., YOUNG E.R., ADAMS P.J.V.- The effects of irradiation on Babesia maintained in vitro. *Res. Vet. Sci.* 1979, 27, 200-204.

57 - JACK R.M., WARD P.A.- I. Babesia rodhaini : interactions with complement relationship to parasitic entry into red cells.
II. The role in vivo of C3 and the C3 receptor in babesial infection in the rat.
The J. of Immunology 1980, 124, (4), 1566-1578.

58 - JOHNSTON L.A.Y., LEATCH G., JONES P.N.- The duration of latent infection and functional immunity in Droughtmaster and Hereford Cattle Following Natural Infection with Babesia argentina and Babesia bigemina. *Austr. Vet. J.* 1978, 54, 1, 14-18.

59 - JOLIVERT G.- Bases d'une prophylaxie des principales parasitoses des ruminants. *Econom. Med. Animal.* 1973, 12 3, 145-164.

60 - KEMP D.H., KOUDSTAAL D., ROBERTS J.A., KERR J.D.- Boophilus microplus : the effect of host resistance on larval attachment and growth. *Parasitology* 1976, 73, 1, 123-136.

61 - KHAMIDOV I.- Essai de lutte contre les maladies hémoparasitaires. *Veterinarya* 1971, 10, 75-76.

62 - KLINGER I., WEISSMAN Y.- Chemoimmunization against Babesia berbera using "Babesan" methylene bis salicylate. *J. Protozool.* 1972, 19, Suppt., 54.

63 - KLINGER J., BEN-YOSSEF H.- A case on intrauterine infection with Babesiella berbera. *Refuab Veterinarith* 1972, 29, 2, 73-74.

64 - KOCH U.- Einige klinische Befunde zur Babesia ovis Infektion des Schafes. *These Med. Vet.* Hanovre 1968.

65 - KOLABSKI N.A., GAIDOUKOV A.K., VOROBIEV V.V..- Expériences sur les propriétés chimioprophylactiques des préparations contre les babésioses bovines. *Veterinarya* 1971 6, 61-63.

66 - KOLABSKI A.K., GAIDOUKOV A.K., VOROBIEV V.V., SIVAK N.I., VOIEVODA N.I.- La chimioprophylaxie combinée des babésioses bovines. *Veterinarya* 1973, 3, 71-73.

67 - KUTTLER, GRAHAM, TREVINO.- Effect of Imidocarb treatment on Babesia in the bovine and the tick (B. microplus). *Res. Vet. Sci.* 1975, 18. 2, 192-200.

68 - LANGFORD G.- Hoemolytic disease of new born calves in dairy herd in Queensland. *Austr. Vet. J.* 1971, 47, 1-4.

69 - LAPRAS M., OUDAR.- Connaissances actuelles sur les maladies auto-immunes des animaux. *Inj. Med. Vet.* 1971, 2-3, 236-276.

70 - LATIF B.M.A., SAID M.S., ALI S.R.- Effect of age on the immune response of cattle experimentally infected with Babesia bigemina. *Vet. Parasitology* 1979, 5, (4), 307-314.

71 - LEWIS D., PURNELL R.E., BROCKLESBY D.W.- Babesia divergens: the immunisation of splenectomised calves using irradiated piroplasms. *Res. Vet. Sci.* 1979, 26, 220-222.

72 - LI P.N., KHAMIDOV K.K., KHITENKOVA L.N.- Essai du diampron dans les piroplasmoses des bovins. *Veterinarya* 1972, 5, 61-63.

73 - LOHR K.F.- Immunity to Babesia bigemina in Experimentally Infected Cattle. *J. Protozool.* 1972, 19, 1, 658-660.

74 - Mc HARDY N., SIMPSON R.M.- Imidocarb dipropionate therapy in kenyan anaplasmosis and babesiasis. *Trop. Anim. Hlth Prod.* 1974, 6, 63-70.

75 - MAHONEY D.F., GOODGER B.V.- Babesia argentina : serum changes in infected calves. *Expl. Parasit.* 1969, 24, 375-382.

76 - MAHONEY D.F., GOODGER B.V.- Babesia argentina : immunigenicity of plasma from infected animals. *Expl. Parasit.* 1972, 32, 71-85.

77 - MAHONEY D.F., ROSS D.R.- Epizootiological factors in the control of bovine babesiosis. *Austr. Vet. J.* 1972, 48, 292-298.

78 - MAHONEY D.F., MIRRE G.B.- Babesia argentina : the infection of splenectomized calves with larves ticks (Boophilus microplus). *Res. Vet. Sci.* 1974, 16, 112-114.

79 - MAHONEY D.F., MIRRE G.B.- A note on the transmission of Babesia bovis (syn B. argentina) by the one-host tick Boophilus microplus. *Res. Vet. Sci.* 1979, 26, 253-254.

80 - MAHONEY D.F., WRIGHT I.G., GOODGER B.V.- Changes in the hoemolytic activity of serum complement during acute Babesia bovis infection in Cattle . *Z. für Parasitenk.* 1980, 62 (1) ; 39-45.

81 - MOVSOUM-ZADE A.K., AGAIEV A.M.- La lutte contre les maladies hémoparasitaires des bovins. *Veterinarya* 1976, 4,66-67.

82 - NIKOLSKI S.N., PROKHOROVA P.K.- Les Ixodidés-réservoirs des agents des babésioses. *Veterinarya* 1972, 4, 56-59.

83 - NIKOLSKI S.N., POZOV S.A.- La tique Ixodes ricinus - vecteur de Babesia capreoli chez la chèvre. *Veterinarya* 19.

84 - O'KELLY J.G., SPIERS W.G.- Resistance to Boophilus microplus (Canestrini) in genetically different types of calves in early life. *J. Parasit.* 1976, 62, 2, 312-317.

85 - OUMAROV I.S., RASSOULOV I.K.- Les piroplasmidoses et les moyens de lutte contre ces maladies. *Veterinarya* 1974, 9, 64-68.

86 - OUMAROV L.M.- La lutte contre les tiques à la période automno-hivernale. *Veterinarya* 1976, 1, 62-63.

87 - OUZAKOV O.I., RAKHIMOV T.K., KACHENKO G.Z., CHMOUNK E.K., TOURSOUNOV M.T., SAIFOUTDINOV D.S., KHAMIDOV E.K.- Essai de lutte contre les piroplasmidoses des bovins. *Veterinarya* 1972, 11, 67-70.

88 - PATARROYO J.H., COSTA J.O.- Susceptibility of brazilian samples of Boophilus microplus to organophosphorus acaricides. *Trop. Anim. Hlth. Prod.* 1980, 12, 6-10.

89 - PIPANO E., RAZ A., KLINGER I.- Immunization of cattle against Babesiella berbera infection. III - Combined Immunization and chemotherapy. *Refuab Vet.* 1970, 27, 1, 1-7.

90 - PIPANO E., WEISSMAN, RAZ A., KLINGER I.- Immunity to Babesia bigemina in calves after successful babesicidal treatment of a previous infection. *Refuab. Vet.* 1972, 29, 1, 4-8.

91 - PIPANO E., JERUHAM I., FRANCK M.- Pentamidine in chemoimmunisation of cattle agains Babesia bigemia infection. *Trop. Anim. Hlth. Prod.* 1979, 11, 13-16.

92 - POLIAKOV D.K., SMIRNOVA O.I.- La résistance des Ixodidés aux organophosphorés et aux carbamates. *Veterinarya*, 1976, 1, 5, 66-68.

93 - POUZIIAD, OUZIOUMOV V.L.- Variations dans le sérum lors d'infections hémosporidiales (piroplasmose et theileriose) chez les bovins. *Veterinarya* 1968, 44, 4, 43-45.

94 - PURNELL R.E., BROCKLESBY D.W., STARK A.J.- Protection of Cattle against babesia major by inoculation of irradiated piroplasms. *Res. in Vet. Sci.* 1978, 25, 3, 388-390.

95 - ROGERS R.J.- Observations on the pathology of Babesia argentina infections in cattle. *Austr. Vet. J.* 1971, 47, 242-247.

96 - ROGERS R.J.- An evaluation of tick fever outbreacks in Northern Queensland in recent years. *Austr. Vet. J.* 1971 47, 415-417.

97 - ROSSOF I.S.- Handbook of Veterinary Drugs. *Springer Pub. Compagny New York*, 1974.

98 - ROYCHOUDHURY G.K., GAUTAM O.P.- Experimental studies on the pathogenicity of Babesia in buffalo calves. *Trop. Anim. Hlth. Prod.* 1979, 11, 91-93.

99 - ROY SMITH F.- The prophylactic effects of imidocarb against Babesia argentina and Babesia bigemina infections of cattle. *Austr. Vet. J.* 1971, 47, 418-420.

100- STONE B.F.- The genetics of resistance by Ticks to Acaricides. *Austr. Vet. J.*, 1972, 48, 6, 345-350.

101- TAHORI A.S.- Resistance of Ticks to Acaricides. *Refuah Vet.* 1979, 35 (4), 1.

102- TAYLOR S.M., KENNY J., PURNELL R.E., LEWIS D.- Exposure of cattle immunised against redwater to tick induced challenge in the field : challenge by a heterologous strain of Babesia divergens. *Vet. Record.* 1980, 106, 17, 385-387.

103 - TIMOFEIV B.A., PISKOV V.B., KHVALKOVSKAIA A.V., KASPEROVITCH V.P.- Expérimentation des dimidines dans les maladies hémoparasitaires, *Veterinarya*, 1975, 3, 66-67.

104 - TODOROVIC R.A., GONZALEZ E.F., ADAMS L.G.- Bovine Babesiasis : sterile immunity to Babesia bigemina and Babesia argentina infections. *Trop. Anim. Hlth. Prod.* 1973, 5, 234-245.

105 - TODOROVIC R.A., VIZCAINO O.G., GONZALEZ E.F., ADAMS L.G., Chemoprophylaxis (imidocarb) against Babesia bigemina and Babesia argentina infections. *Am. J. Vet. Res.* 1973, 2, 11, 1153-1161.

106 - TODOROVIC R.A.- Bovine Babesiosis : its diagnosis and control. *Am. J. Vet. Res.* 1974, 35, 8, 1045-1052.

107 - TODOROVIC R.A., TELLEZ C.H.- The premunition of adult cattle against babesiosis and anaplasmosis in Colombia South America. *Trop. Anim. Hlth. Prod.* 1975, 7, 125-131.

108 - TODOROVIC R.A., GONZALEZ E.F., GARCIA O.- Immunization against anaplasmosis and babesiosis Part III. Evaluation of immunization under field conditions in the Canal River Valley. *Tropemed. Parasit.* 1979, 30, (1), 43-52.

109 - TRUEMAN K.F., BLIGHT G.W.- The effect of Age on Resistance of Cattle to Babesia bovis. *Austr. Vet. J.* 1978, 54, 6, 301-305.

110 - URQUART G.M.- Immunological unresponsivness in parasitic infections. *J. Parasit .* 1970, 56, 547.

111 - VETCHERKINE S.S., POUZII A.D., DOUICHEIEV A.D., ROMAKHOV V.G.- Perspective de liquidation des piroplasmidoses en R.S.S. de Kirghizie. *Veterinarya* 1975, 3, 65-66.

112 - VETCHERKINE S.S., POUZII A.D., DOUICHEIEV A.D., ROMAKHOV V.G.- Essai de la dimidine dans les maladies hémoparasitaires. *Veterinarya*, 1975, 3, 66-68.

113 - WEBER G.- Immunocytochemical detection of catabolic enzymes in piroplasms. *Z. für Parasitenk.* 1976, 50, 2, 185.

114 - WEISSMAN Y., KLINGER I., cf. KLINGER & W.- Chemoimmunization against Babesia berbera using Babesan methylene bis salicylate. *J. Protozool.* 1972, 19, Suppt., 54.

115 - WEISMAN J., GOLDMAN M., PIPANO E.- Passive transfer of maternal antibodies against Babesia to new born calves. *J. Protozool.* 1974, 21, 3, 466.

116 - WEISMAN J., GOLDMAN M., MAYER E., PIPANO E.- Passive transfer to new born calves of maternal antibodies against Babesia bigemina and B. berbera. *Refuah Vet.* 1974, 31, 4,108-113.

117 - WRIGHT I.G.- An electron microscopic study of intravascular agglutination in the cerebral cortex due to Babesia argentina infection. *Int. J. for Parasit.* 1972, 2, 2,209-215.

118 - WRIGHT I.G.- Studies on the pathogenesis of Babesia argentina and B. bigemina infections in splenectomised calves. *Z. Parasit.* 1972, 39, 2, 85-102.

119 - WRIGHT I.G.- Plasma kallikrein levels in acute Babesia argentina infections in splenectomised and intact calves. *Z. Parasit.* 1973, 41, 4, 269-280.

120 - WRIGHT I.G., GOODGER B.V.- Proteolytic enzyme activity in the intra erythrocytic parasitic Babesia argentina and B. bigemina. *Z. Parasit.* 1973, 42, 3, 213-220.

121 - WRIGHT I.G.- Observations on the hoematology of experimentally induced Babesia argentina and B. bigemina infections in splenectomised calves. *Res. Vet. Sci.* 1973, 14, 29-34.

122- WRIGHT I.G.- Osmotic fragility of Erythrocytes in acute Babesia argentina and Babesia bigemina infection in splenectomized Bos taurus calves. *Res. Vet. Sci.* 1973, 15, 299-305.

123- WRIGHT I.G.- Ultrastructural changes in Babesia argentina Infected erythrocytes in Kidney Capillaries. *The J. of Parasit.* 1973, 59, 4, 735-736.

124 - WRIGHT I.G., KERR J.D.- The preferential invasion of young erythrocytes in acute Babesia bigemina infections of splenectomised calves. *Z. Parasit.* 1974, 43, 2, 63-69.

125 - WRIGHT I.G., MAHONEY D.F.- The activation of kallikrein in acute Babesia argentina infections in splenectomised calves. *Z. Parasit.* 1974, 43, 4, 271-278.

126 - WRIGHT I.G., KERR J.D.- Effects of Trasylol on packed cell volume and plasma kallikrein activation in acute Babesia argentina infection of splenectomized calves. *Z. Parasit.* 1975, 46, 3, 189-194.

127 - WRIGHT I.G.- The probable role of Babesia argentina esterase in the in vitro activation of plasma prekallikrein. *Vet. Parasit.* 1975, 1, 91-96.

128 - WRIGHT I.G., KERR J.D.- Hypotension in acute Babesia bovis (B. argentina) infections of splenectomized calves. *J. Comp. Path.* 1977, 87, 531-537.

129 - WRIGHT I.G., GOODGER B.V.- Acute Babesia bigemina infection: Changes in coagulation and kallikrein parameters. *Z.Parasit.* 1977, 53, 63-73.

130 - WRIGHT I.G.- Kinin, kininogen and kininase levels during acute Babesia bovis (B. argentina)infection of cattle. *Br. J. Pharmac.* 1977, 61, 567-572.

131 - WRIGHT I.G., GOODGER B.V.- Acute Babesia bovis infections; renal involvement in the hypotensive syndrome. *Z. für Parasitenk* 1979, 59, (2), 115-119.

132 - WRIGHT I.G., GOODGER B.V., Mc KENNA R.V., MAHONEY D.F.- Acute Babesia bovis infection : a study of the vascular lesions in kidney and lung. *Z. für Parasitenk* 1979, 60, (1), 19-27.

133 - ZIV M.- The susceptibility to lindane of field strains of Hyalomma ticks (Ixodoidea, Ixodidae) in Israël. *Refuah Vet.* 1979, 36, 3, 114-115.

*